

PCT.

世界知的所有権機関
国際事務局

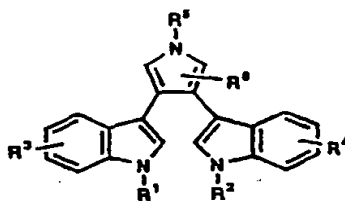
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07D 403/14, 405/12, 493/10, A61K 31/352, 31/404, A61P 43/00, 25/28, 9/00, 1/16, 13/12, 17/00, 31/18, 37/02, 3/10, 7/00, A01N 1/02		A1	(11) 国際公開番号 WO00/47575
			(43) 国際公開日 2000年8月17日(17.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00675	(71) 出願人 ; および (72) 発明者 朝海 怜(ASAKAI, Rei)[JP/JP] 〒330-0801 埼玉県大宮市土手町1丁目279-1 北大宮住宅1号棟403号 Saitama, (JP)		
(22) 国際出願日 2000年2月8日(08.02.00)	(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 財団法人 相模中央化学研究所 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER)[JP/JP] 〒229-0012 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa, (JP)		
(30) 優先権データ 特願平11/31036 1999年2月9日(09.02.99)	(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 袖岡幹子(SODEOKA, Mikiko)[JP/JP] 〒228-0803 神奈川県相模原市相模大野8-10-4-502 Kanagawa, (JP) 加藤美穂(KATO, Miho)[JP/JP] 〒243-0414 神奈川県海老名市杉久保1723-16 Kanagawa, (JP) 藤田美歌子(FUJITA, Mikako)[JP/JP] 〒770-0045 徳島県徳島市南庄町1-19-8 アメリティロード207 Tokushima, (JP)	JP	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
		添付公開書類 国際調査報告書	
		相模22 号	

(54) Title: PYRROLE DERIVATIVES AND CELL DEATH INHIBITORS

(54) 発明の名称 ピロール誘導体および細胞死抑制剤



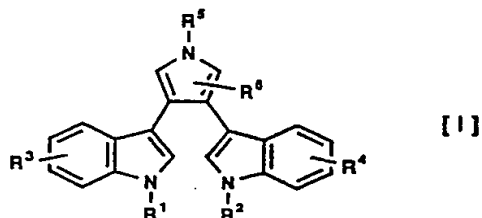
(I)



(57) Abstract

Bisindolylpyrrole derivatives represented by general formula [I] which are useful in inhibiting cell death and expected as being useful as preventives and remedies for the progress of various diseases in the progress and worsening of which cell death participates; and cell death inhibitors, drugs and cell/tissue/organ preservatives containing as the active ingredient these derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof.

本発明は、細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、細胞死を抑制する有用な、下記一般式[I]



で表されるビスインドリルピロール誘導体、ならびにそれら誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤、医薬、および細胞、組織、臓器の保存剤を提供することにある。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LV	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウクライナ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	ウガンダ
CH	スイス	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	米国
CI	コートジボアール	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ヴェトナム
CN	中国	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	南アフリカ共和国
CU	キューバ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		ジンバブエ
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

明 細 書

ピロール誘導体および細胞死抑制剤

5 技術分野

本発明は、各種生体物質もしくは外来物質刺激、あるいは温度、放射線等の刺激によっておこる細胞死を抑制しうる細胞死抑制剤、およびその神経変性疾患、循環器系疾患、肝炎、腎疾患、炎症性皮膚疾患、放射線障害、ウィルス性疾患、プリオン病、または臓器等の移植時の機能不全等の治療
10 もしくは症状の進行の予防の為の医薬としての用途、生体から取り出した臓器、組織、並びに細胞の保存剤としての用途に関する。

背景技術

近年の細胞死に関する研究の進展により、様々な病気の進行、増悪に、
15 生体にとって必須な細胞の細胞死、特にアポトーシスが関わっていることが明らかとなってきた (Science, 267巻, 1456頁, 1995年)。アポトーシスとは、細胞が自らに備わる機構を用いて実行する細胞死であり、その一般的特徴としては(1)クロマチン凝集、(2)細胞縮小、(3)細胞膜のブレッピング(突起形成)、(4)核の断片化、(5)アポトーシス小体の形成、(6)DNAの断片化、(7)近隣の細胞やマクロファージによる貪食などが挙げられる。こ
20 れに対し、過度の放射線、熱、あるいは刺激物質等により細胞が自らに備わる自死プログラムを実行する間も無く細胞の膨化および融解を起こし崩壊する細胞死がネクローシスと呼ばれている。しかし細胞の種類や置かれた環境、細胞死誘発刺激の種類や強度により細胞内機構が働いた結果の細胞死の場合でも必ずしも上記のアポトーシスの特徴の全てを示さない場合
25 もある。また病理学的にネクローシスと呼ばれているものには、なんらかの細胞内機構が働いた結果おこる細胞死も含まれている。本発明ではこの

ような細胞死もアポトーシスに含めるものとする。

- アポトーシスによる細胞死がその進行増悪の原因となっている疾患としては、例えば、アルツハイマー病(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 168頁, 1996年)、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 173頁, 1996年)、筋萎縮性側索硬化症(ALS) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 176頁, 1996年)、パーキンソン病(J. Neurochem., 69巻, 1612頁, 1997年)、ハンチントン病(J. Neurosci., 15巻, 3775頁, 1995年)、網膜色素変性症や緑内障(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 196頁, 1996年)、小脳変性、新生児核黄疸などの神経変性疾患(Progress in Drug Research, 48巻, 55頁, 1997年)、筋ジストロフィー(J. Clinical Investigation, 99巻, 2745頁, 1997年)、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死(DND) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 180, 182頁, 1996年)、心筋梗塞等による虚血性心疾患(心筋虚血と再灌流障害)、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎(拡張型心筋症や慢性心筋炎等)、肥大心および不全心にみられる心筋障害/細胞死、不整脈源性右室心筋症(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 198頁, 1996年)、血管と内皮, 7巻, 357, 364, 370頁, 1997年)、アルコール性肝炎やウイルス性肝炎(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 190頁, 1996年)、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 192頁, 1996年)、後天性免疫不全症候群(AIDS) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 156頁, 1996年、血液・免疫・腫瘍, 2巻, 432頁, 1997年)、中毒性表皮壊死融解(toxic epidermal necrolysis, TEN)、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応(GVH) (Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 194頁, 1996年)、さ

らには放射線による障害(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 160頁, 1996年)や抗癌剤や抗ウイルス薬等の他、アジ化ナトリウム、青酸カリウム等の毒性薬物による障害(Bio Science 用語ライブラリー:アポトーシス/実験医学別冊, 162頁, 1996年)、敗血症(Critical Care Medicine, 25巻, 1298頁, 1997年)、再生不良性貧血などの骨髄異形成症(Leukemia, 7巻, 144頁, 1993年)、インスリン依存性糖尿病(Diabetes, 44巻, 733頁, 1995年)、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病(J. Neural Transmission, Supplementum, 50巻, 191頁, 1997年)等があげられる。また、臓器移植においても、ドナーの心停止あるいは摘出により阻血状態におかれた臓器に移植後血液が再灌流する際におこる活性酸素や種々のケミカルメディエーターによる細胞のアポトーシスが移植臓器の機能不全の原因であることが示唆されている(例えば、移植, 27巻, 15頁, 1992年)。また、臓器、組織、細胞移植後の拒絶反応も宿主免疫細胞による攻撃により移植された細胞がアポトーシスを起こした結果ととらえることができる。従って細胞死を抑制する化合物はこれらの疾病等の有効な治療または症状の進行、悪化を停止もしくは抑制する医薬となりうると考えられる。

臓器あるいは組織の移植においては、ドナーから摘出した臓器あるいは組織の保存状態が移植後の生着率の鍵を握る。従って細胞死を抑制する化合物をこれら臓器または組織保存液に添加することにより組織や臓器の保存性が向上すると期待される。また、生体から取り出してきた初代培養細胞は、癌細胞あるいは不死化した株化細胞と異なりその培養が比較的困難なことが多い。これは長期培養のためにはそれぞれの細胞の種類に応じて培地に様々な成長因子などを適切な濃度で添加培養する必要があり、培養条件によっては容易にアポトーシスを起こしてしまうためである。従って研究あるいは医療目的で細胞を培養する場合に、細胞死を抑制する化合物を培養液に添加することにより、効率のよい培養を可能にすると期待され

る。

アポトーシスは、細胞の種類により様々な生理的な物質、例えばインターロイキンなどのサイトカインやグルココルチコイドなどのホルモン、グルタミン酸やNMDAなどの神経興奮性アミノ酸やFasリガンドに代表される
5 ような膜蛋白質などで引き起こされることが知られており、また逆に細胞によっては特定の成長因子などの欠損によっても引き起こされる。さらに種々の細胞に共通のアポトーシス誘発剤としては、過酸化水素などの活性酸素種発生剤、SNPなどのNO発生剤、熱、放射線などがあげられ、他にもアポトーシスの誘導活性をもつ化合物が数多く報告されている。最近の研究によると、その上流では多彩な情報伝達系がからむアポトーシスシグナルの伝達系も下流では一連のシステインプロテアーゼであるカスパーゼ活性
10 化機構に収斂するらしいことが明らかになってきているが(Cell, 91巻, 443頁, 1997年)、その詳細な分子メカニズムの解明は今後の課題である。

アポトーシス抑制剤として現在までに知られているものとしては、細胞
15 の種類に応じて各種成長因子や栄養因子、ホルモン等の生理的な抑制剤、N-アセチルシステインなどの抗酸化剤、カスパーゼ類の修飾ペプチド型の阻害剤などが知られている。この中で、一部のペプチド性の成長因子や神経栄養因子などが化学療法後の造血細胞回復や神経変性疾患や外傷による神経細胞死を防ぐ治療に用いられている例はあるものの(Proc. Natl. Acad.
20 Sci. U. S. A., 90巻, 7951頁, 1993年, Nature, 367巻, 368頁, 1994年, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 89巻, 11249頁, 1992年)、抗酸化剤やカスパーゼ類の阻害剤は細胞レベルの実験に用いられるにとどまっており、より生体内での安定性がより高く、経口投与可能な非ペプチド型低分子アポトーシス阻害剤の開発が望まれていた。また、実際の疾病で個々の細胞
25 にアポトーシスを引き起こす生理的誘導因子や抑制因子などがすべて明らかになっている例は少なく、それらが未解明の疾病にも有効と考えられる全く新しいタイプの細胞死抑制剤が求められていた。

現在臓器保存液としては一般にEuro-Collins液やUW液などが用いられており(移植, 27巻, 172頁, 1992年)、さらに上記の活性酸素障害を防ぐ目的で種々の抗酸化剤やラジカルスカベンジャーの添加が試みられ保存成績の向上が報告されている(例えば、移植, 27巻, 15頁, 1992年、26巻, 62頁, 1991年、25巻, 596頁, 1990年、Trans Proc, 17巻, 1454頁, 1985年)。

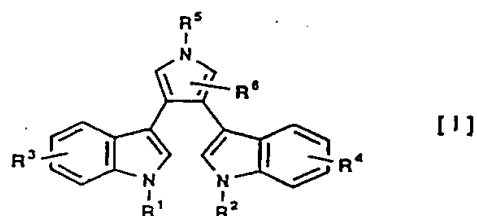
5 しかしその保存成績は必ずしも十分ではなく、より高い生着率が求められていた。

発明の開示

10 本発明の目的は、細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、細胞死を抑制する有用な物質を提供することにある。

本発明者らは、鋭意検討した結果、下記のビスインドリルピロール誘導体が細胞死抑制作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

15 すなわち本発明は、下記一般式[I]



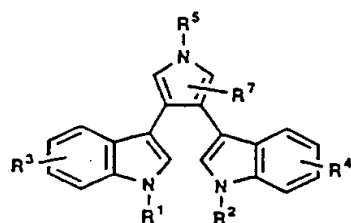
20 (式中、R¹, R²はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボ

25 ニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキ

ルもしくはアリアルスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシ
ル基、置換基を有していてもよいアリアルオキシ基、またはヒドロキシ
基を表し、 R^3 , R^4 はそれぞれインドール環上の置換基を表し、置換基の数
及び置換位置(インドール環の位置番号で2, 4, 5, 6あるいは7位)ならび
5 に置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換
基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニ
ル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよ
いアリアル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有してても
よいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリ
10 ールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくは
アリアルオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキル
もしくはアリアルチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカ
ルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換
基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルスルホニル基、置換基を
15 有していてもよいアルキルもしくはアリアルスルフィニル基、置換基を有
していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリアルオキ
シ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルチオ基、ヒド
ロキシル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、
置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表し、また、
20 R^1 と R^2 、 R^1 と R^3 、 R^2 と R^4 、 R^3 と R^5 、 R^4 と R^6 または R^5 と R^6 あるいは2個の R^3
同士または2個の R^4 同士は一体となって置換基を有していてもよい炭化水
素鎖あるいはヘテロ原子を含む炭化水素鎖を形成していてもよい。 R^5 は水
素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよ
いアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有
25 していてもよいアリアル基、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよい
アルコキシル基、置換基を有していてもよいアリアルオキシ基、置換基を
有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基

を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基を表し、 R^3 はピロール環上の置換基を表し(ピロール環の位置番号で2位または5位あるいはその両方についた置換基を表し、両方に置換基をもつ場合はその種類は同じでも異なってもよい)、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表す)で表されるビスインドリルピロール誘導体を提供する。

また、本発明は、下記一般式[II]



[II]

(式中、 R^1 , R^2 はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシル基を表し、 R^3 , R^4 はそれぞれインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置(インドール環の位置番号で2, 4, 5, 6あるいは7位)ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表し、また、

R^1 と R^2 、 R^1 と R^3 、 R^2 と R^4 、 R^3 と R^7 、 R^4 と R^7 または R^5 と R^7 あるいは2個の R^3 同士または2個の R^4 同士は一体となって置換基を有していてもよい炭化水素鎖あるいはヘテロ原子を含む炭化水素鎖を形成していてもよい。 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基を表し、 R^7 はピロール環上の置換基を表し(ピロール環の位置番号で2位または5位あるいはその両方についた置換基を表し、両方に置換基をもつ場合はその種類は同じでも異なってもよい)、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシ

ル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表す)で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular artophy, SMA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、または小脳変性などの神経変性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬、筋ジストロフィーに対する細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、脳卒中等による脳虚血またはその後の遅発性神経細胞死(DND)に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、心筋梗塞等による虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大心もしくは不全心にみられる心筋障害/細胞死、または不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、アルコール性肝炎もしくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、後天性免疫不全症候群(AIDS)に対する、過剰なT細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、中毒性表皮壊死融解(TEN)、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患、脱毛症または移植片宿主反応(GVH)に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、放射線による障害もしくは抗癌剤や抗ウイルス薬などの薬剤による副作用を含む、種々の薬物による障害に対する、細胞死を抑制することによる障害や副作用の予防または治療薬、敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、再生不良性貧血などの骨髓異形成症に対する、骨髓由来細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、イ

5 ンスリン依存性糖尿病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、プリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、臓器、組織または細胞移植時の移植臓器、組織または細胞の機能不全の予防または治療薬、臓器、組織および細胞の保存剤を提供する。

以下、本発明をさらに詳細に説明する。

発明を実施するための最良の形態

10 本発明に係るビスインドリルピロール誘導体は、実施例に示した方法により合成することができる。

15 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数1~30のアルキル基、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、14-メチルペンタデシル基、6-メチルペンタデシル基、オクタデシル基、イ
20 コシル基、テトラコシル基などがあげられる。

25 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数2~30のアルケニル基、具体的にはアリル基、ビニル基、クロチル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、2-シクロヘキセニル基、2-シクロペンテニル基、8-ヘプタデセン-1-イル基、8,11-ヘプタデカジエン-1-イル基、8,11,14-ヘプタデカトリエン-1-イル基、4,7,10

5 , 13-ノナデカテトラエン-1-イル基、9-オクタデセン-1-イル基、9, 12-オクタデカジエン-1-イル基、9, 12, 15-オクタデカトリエン-1-イル基、6, 9, 12-オクタデカトリエン-1-イル基、5, 8, 11, 14-イコサテトラエン-1-イル基、5, 8, 11, 14, 17-イコサペンタエン-1-イル基、4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン-1-イル基、などがあげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数2~30のアルキニル基、具体的にはエチニル基、プロパルギル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、1-オクチン-1-イル基、8-ヘプタデシン-1-イル基などがあげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基とは、ヘテロアリール基をも包含し、例えばフェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ビフェニル基、4-ピリジル基、2-ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キノリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基などがあげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアシル基」または「置換基を有していてもよいアシルオキシ基」におけるアシル基とは、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数2~30のアシル基、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ピバロイル基、オレオイル基、シクロヘキシルカルボニル基、アクロイル基、クロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基などがあげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基」または「置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基」におけるアルコキシもしくはア

25

肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基などの基があげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルチオカルボニル基」におけるアルキルもしくはアリアルチオカルボニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基、イソプロピルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、t-ブチルチオカルボニル基、シクロペンチルオキシチオカルボニル基、シクロヘキシルオキシチオカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、フェニルチオカルボニル基、ピリジルチオカルボニル基などの基があげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノカルボニル基」または「置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基」におけるアミノカルボニル基は、無置換カルバモイル基、あるいは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族基、水酸基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基などで置換されたカルバモイル基を示し、例えばカルバモイル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、t-ブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピリジルアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基などの基があげら

れる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基」におけるアルキルもしくはアリールスルホニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、
5 例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、シクロヘキサンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基などの基があげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルフィニル基」におけるアルキルもしくはアリールスルフィニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも
10 良く、例えばメタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、ベンゼンスルフィニル基、シクロヘキサンスルフィニル基、ナフタレンスルフィニル基などの基があげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシル基もしくはアリーロキシ基」における、アルコキシル基もしくはアリーロキシ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数2~30のアルコキシル基もしくはアリーロキシ基、
15 具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、*t*-ブトキシ基、アリルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基などがあげられる。
20

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基」における、アルキルもしくはアリールチオ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数2~30のアルキルもしくはアリールチオ基、具体的にはメチルチオ基、
25 エチルチオ基、プロピルチオ基、*t*-ブチルチオ基、アリルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、ベンジルチオ基、フェニルチオ基などがあげられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノ基」は、無置換アミノ基、あるいはアルキル基、芳香族基などで置換されたアミノ基を示し、例えばエチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェニルアミノ基、
5 ピリジルアミノ基、ピペラジニル基、インドリニル基などの基があげられる。

本明細書中、「ハロゲン原子」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子があげられる。

上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、
10 アシルオキシ基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基、アルキルチオもしくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノカルボニルオキシ基、アルコキシル基もしくはアリールオキシ基、アルキルもしくはアリールチオ基、アルキルもしくはアリールスルホニル基、アルキルもしくは
15 はアリールスルフィニル基、アミノ基等が有していてもよい置換基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アシルオキシ基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基、アルキルチオもしくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノカルボニル
20 ルオキシ基、アルコキシル基もしくはアリールオキシ基、アルキルもしくはアリールチオ基、アルキルもしくはアリールスルホニル基、アルキルもしくはアリールスルフィニル基等をあげることができ、これらの具体例は前記と同様である。その他の置換基としては、ハロゲン基、ニトロ基、ア
ミノ基(アシル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、カル
25 ルバモイル基、置換スルホニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基等を置換基として有していてもよい)、シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、エポキシ基などの基の他、ベンジ

ル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等のアラルキル基があげられる。

また、2個のR³同士または2個のR⁴同士が一体となって置換基を有してもよい炭化水素鎖あるいはヘテロ原子を含む炭化水素鎖を形成した場合の例として、各々のインドール環のベンゼン環に他の環が縮環したものを挙げることができる。縮環する他の環としては、例えば、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環等の飽和もしくは不飽和の脂肪族環；ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピペリジン環、モルホリン環、テトラヒドロチオフェン環等の飽和もしくは不飽和のヘテロ環；ベンゼン環、ナフタレン環、インダン環、アセナフテン環、フルオレン環、フェナントレン環等の炭化水素系芳香族環；フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾフラン環、インドール環、キノリン環等のヘテロ芳香族環などが挙げられる。

医薬として許容されうる塩としては、酸部位を有する化合物については無機塩基または有機塩基との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、リジン塩、アルギニン塩、キノリン塩、ピリジン塩等の脂肪族または複素環芳香族アミン塩、テトラメチルアンモニウム塩等の四級アンモニウム塩など、あるいは塩基部位を有する化合物については、無機酸または有機酸との塩、例えば塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸、乳酸塩、サリチル酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

本発明に係る化合物を医薬として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤もしくは液剤等の経口剤、注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤などの非経口投与剤等が挙げられる。

5 固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤または粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。そのような添加物としては、例えば乳糖もしくはブドウ糖等の糖類、澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウムもしくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニル
10 ピロリドンもしくはポリアルキレングリコールなどの合成高分子、例えばステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコールもしくはベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセル
15 ロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

液状製剤は、水、アルコール類または例えば大豆油、ピーナッツ油もしくはゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な
15 添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤もしくは注射剤等の形態として製造される。

特に、注射剤として投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体(例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶
20 液)、電解質溶液等、またはこれらの混合溶液が挙げられる。これらの注射剤は予め溶解したもの他、粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを用時溶解する形態もとる。

直腸投与剤を製造するには、活性成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジおよびモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加
25 温して熔融し型に流し込んで冷却するか、活性成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解した後ゼラチン膜で被覆すればよい。

皮膚外用剤を製造するには、活性成分をワセリン、ミツロウ、流動パラ

フィン、ポリエチレングリコールなどに加えて、必要ならば加温して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合した後、ポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。

5 吸入剤を製造するには、活性成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解または分散して耐圧容器に充填しエアロゾール剤とする。

本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき疾病、さらに患者の年齢、体重、病態によって異なるが、通常1日約1～1000mg、好ましくは5～500mgであり、1回ないし数回にわけて投与することが望ましい。

10 本発明に係る臓器としてはあらゆる臓器が含まれ、例えば心臓、肺、肝臓、腎臓、すい臓、腸などがあげられる。

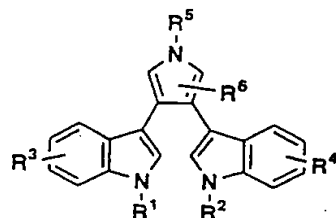
本発明に係る組織としてはあらゆる組織が含まれ、例えば皮膚、角膜、骨髓、血管、骨などがあげられる。

15 本発明において、移植による細胞の機能維持もしくはその保存への効果が期待される細胞としてはすべての細胞(正常な各種細胞、不死化した株化細胞、癌化した細胞や、治療あるいは研究目的で遺伝子工学的に修飾した細胞など)が含まれ、例えば血球系細胞、膵ランゲルハンス島細胞、上皮系細胞、神経系細胞、胎児幹細胞などがあげられる。

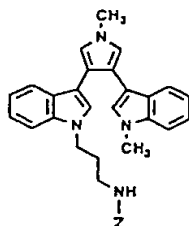
20 また、本発明に係る化合物を臓器、組織、または細胞の保存剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば適当な塩類や栄養素などを含む培養液や保存液に本化合物もしくはその医薬として許容されうる塩を添加することができるほか、臓器移植の場合は臓器摘出前のドナーに体内灌流、静脈内投与などで投与することもできる。

25 以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではないことはいうまでもない。

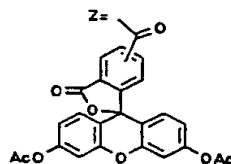
実施例



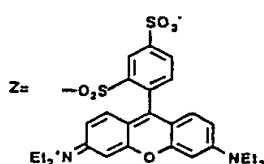
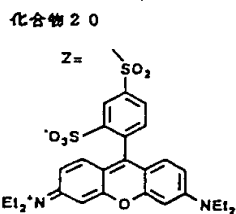
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	H	CH ₃	H
2	COO ^t Bu	H	H	H	CH ₃	H
3	COO ^t Bu	COO ^t Bu	H	H	CH ₃	H
4	(CH ₂) ₃ NH ₂	H	H	H	CH ₃	H
5	(CH ₂) ₃ NH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	H	H	CH ₃	H
6	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H
7	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H
8	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
9	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H
10	10	H	7-CH ₃	7-CH ₃	CH ₃	H
11	H	H	2-CH ₃	2-CH ₃	CH ₃	H
12	H	H	5-F	5-F	CH ₃	H
13	H	H	5-OCH ₃	5-OCH ₃	CH ₃	H
14	CH ₃	CH ₃	5-OCH ₃	5-OCH ₃	CH ₃	H
15	15	H	5-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	H
16	(CH ₂) ₃ NH ₂	CH ₃	5-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	H
17	H	H	H	H	C ₆ H ₅	H
18	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H
22	H	COO ^t Bu	5-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	H
23	COO ^t Bu	COO ^t Bu	5-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	H
24	H	CH ₃	5-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	H



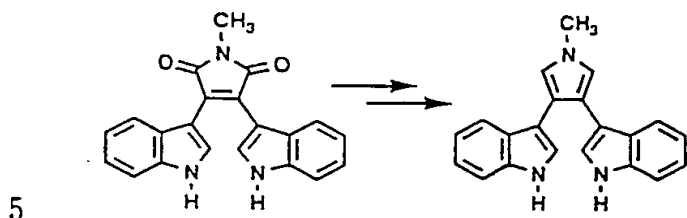
化合物 19



化合物 21



実施例 1



公知の方法(Tetrahedron, 44巻, 2887頁, 1988年)により合成した2,3-
ビス(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(14mg, 0.04mmol)をDMF
(1mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、
室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘ
キサン=2:1)によって精製し、3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-メチル
-2,5-ジオキソピロリジン(12.9mg, 91.7%)の2つの異性体混合物(A:B=2.7:
1.0)を淡赤色固体として得た。

15 A] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.28(s, 3H), 4.77(s, 2H), 6.60-7.40(m, 10H), 7
.68(brs, 2H).

B] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.26(s, 3H), 4.41(s, 2H), 6.60-7.40(m, 10H), 8
.15(brs, 2H).

MS m/z 343(M^+)

20 得られた3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロ
リジン(300mg, 0.09mmol)をTHF(0.5mL)に溶解し、氷冷下0.95M水素化ジイ
ソブチルアルミニウム(0.36mL, 0.35mol)をゆっくりと滴下した。室温に
て4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。
不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製
して、化合物1(24mg, 88.2%)を淡褐色固体として得た。

mp: 224-226°C

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.79(s, 3H), 6.9-7.4(m, 10H), 7.64(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H

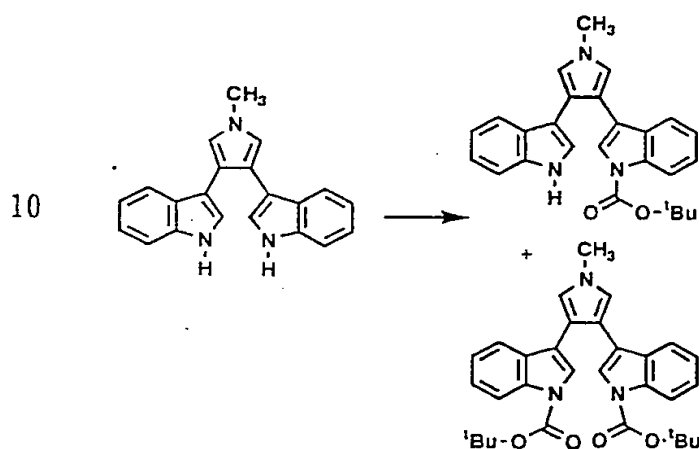
), 7.92 (br s, 2H).

IR (KBr): 3395, 3050, 1510, 1455, 1415, 1340, 1210, 1100, 800, 740 cm^{-1} .

MS m/z : 311 (M^+)

5

実施例 2



化合物 1 (40mg, 0.13mmol) を THF (2mL) に溶かした溶液に、氷冷下ジ-tert-ブチルカーボネート (28mg, 0.13mmol) とジメチルアミノピリジン (0.8mg, 0.0064mmol) を加え、室温に戻しながら4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) によって精製することにより化合物 2 (22mg, 41.6%) および化合物 3 (31mg, 47.6%) を淡黄色固体として得た。

20

化合物 2

mp: 100-102°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.58 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 6.88 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.07 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.40 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (brd, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.13 (br s, 1H).

25

IR(KBr): 3410, 2945, 1730, 1455, 1370, 1242, 1160, 745 cm^{-1} .

MS m/z 411(M^+)

化合物 3

mp: 85-87°C

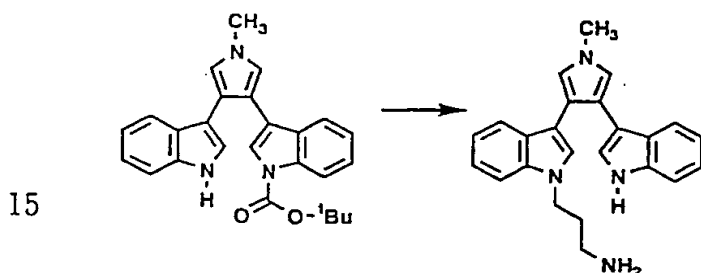
5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.54(s, 18H), 3.78(s, 3H), 6.95(s, 2H), 7.15(t, J
=7.5Hz, 2H), 7.27(t, J =7.5Hz, 2H), 7.31(bs, 2H), 7.53(d, J =7.5Hz,
2H), 8.14(brd, J =7.5Hz, 2H).

IR(KBr): 3450, 2970, 1737, 1460, 1375, 1250, 1160, 1060, 750 cm^{-1} .

MS m/z : 511(M^+)

10

実施例 3



20

水素化ナトリウム(60~72%油性, 5.8mg)をペンタンで洗浄後DMF(0.5mL)に懸濁し、そこへ化合物 2 (20mg, 0.05mmol)のDMF溶液(0.5mL)を加え、室温で45分間攪拌した。一方、3-クロロプロピルアミン塩酸塩(6.3mg, 0.05 mmol)とペンタンで洗浄した水素化ナトリウム(60~72%油性, 1.9mg)の混合物に氷冷下DMF(0.5mL)を加え5分間攪拌後室温に昇温して静置し、上清を化合物 2 のナトリウム塩の溶液に加えた。得られた混合物は40°Cで1時間攪拌した後、減圧下DMFを留去した。この残渣に塩化メチレンと飽和食塩水を加え、有機層を分取した。水層はさらに塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(飽和アンモニアクロロホルム:メタノール=10:1)によって精製することにより、化合物 4 (3.

25

7mg, 20.7%)を淡橙色固体として得た。

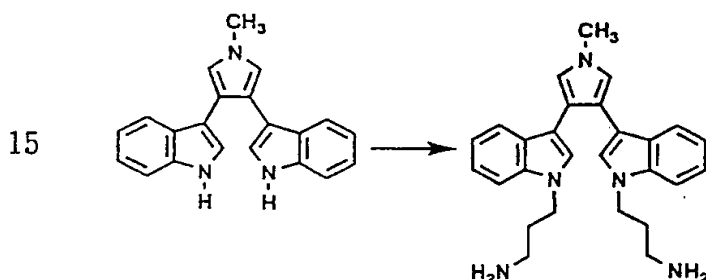
mp: 91-95°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.43(br s, 2H), 1.76(tt, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.43(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.79(s, 3H), 4.03(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.77(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.97(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.02(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.14(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.23(br s, 1H).

IR(KBr): 3400, 2940, 1660, 1520, 1460, 1340, 1100, 745 cm^{-1} .

MS m/z : 368 (M^+)

実施例 4



水素化ナトリウム(60~72%油性, 19mg)をペンタンで洗浄後DMF(0.5mL)に懸濁し、そこへ化合物1(50mg, 0.16mmol)のDMF溶液(0.5mL)を加え、室温で45分間攪拌した。一方、3-クロロプロピルアミン塩酸塩(21mg, 0.16mmol)とペンタンで洗浄した水素化ナトリウム(60~72%油性, 6mg)の混合物に氷冷下DMF(1mL)を加え5分間攪拌後室温に昇温して静置し、上清を化合物1のナトリウム塩の溶液に加えた。得られた混合物は40°Cで1.5時間攪拌した後、減圧下DMFを留去した。この残渣に塩化メチレンと飽和食塩水を加え、有機層を分取した。水層はさらに塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(飽和アンモニアクロロ

ホルム:メタノー=8:1)によって精製することにより、化合物5 (29mg, 37.7%)を淡橙色固体として得た。

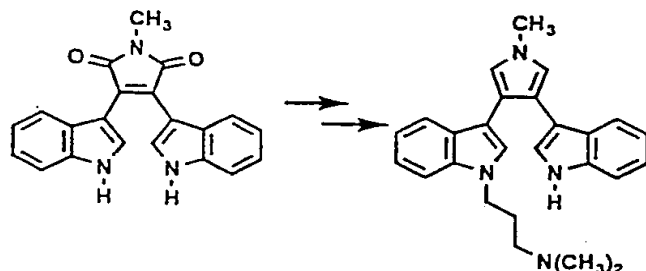
mp: 159-161°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.44 (br s, 4H), 1.79 (tt, J=6.8, 6.8Hz, 4H), 2.48 (t, J=6.8Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.07 (t, J=6.8Hz, 4H), 6.83 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.02 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 2H).

IR(KBr): 3425, 2940, 1660, 1620, 1520, 1470, 1390, 745 cm⁻¹.

MS m/z: 425 (M⁺)

実施例 5



水素化ナトリウム(60~72%油性, 50mg)をペンタンで洗浄後DMF(0.3mL)に懸濁し、そこへ公知の方法(Tetrahedron, 44巻, 1887頁, 1988年)に従って合成した2,3-ビス(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(150mg, 0.44mmol)のDMF溶液(1.2mL)を加え、室温で45分間攪拌した。一方、(3-クロロプロピル)ジメチルアミン塩酸塩(70mg, 0.44mmol)とペンタンで洗浄した水素化ナトリウム(60~75%油性, 18mg)の混合物に0°CでDMF(1.2mL)を加え5分間攪拌後室温に昇温して静置し、上清を2,3-ビス(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミドのナトリウム塩の溶液に加えた。得られた混合物は40°Cで1時間半攪拌した後、減圧下DMFを留去した。この残渣に塩化メチレンと飽和食塩水を加え、有機層を分取した。水層はさらに塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(飽和アンモニアクロロホルム:メタノール=10:1)によって精製することにより、
2-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-3-(1H-
インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(77mg, 41%)を暗赤色固体として
5 得た。

mp: 86-90°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.95 (tt, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.23 (t,
 $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.19 (s, 3H), 4.21 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.60-6.82 (m, 2H),
6.95 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.12 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.67 (s,
10 1H), 7.72 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.60 (br s, 1H).

IR(KBr): 3395, 2950, 1700, 1535, 1440, 1390, 750 cm^{-1} .

MS m/z : 426 (M^+)

2-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-3-(1H-イン
ドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(60mg, 0.14mmol)をメタノール(3mL)
15 に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温
にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノ
ール=8:1)によって精製し、3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-イン
ドール-3-イル]-4-(1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリ
20 ジン(49mg, 81.5%)を淡赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.41-1.55 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.08 (s, 6H),
3.27 (s, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.73-4.82 (m, 2H),
6.52 (s, 1H), 6.64 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (t,
 $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 7.17 (d, $J=7.$
25 9Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.57 (br s, 1H).

MS m/z : 396 (M^+)

3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(1H-イン

ドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(49mg, 0.114mmol)をT
HF(5mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチルアルミニウム(0.49mL,
0.46mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪拌した後、飽和塩化
アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により
5 除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(塩化メチレン:メタノール=10:1)によって精製して、化合物6(19mg, 4
2.6%)を淡褐色固体として得た。

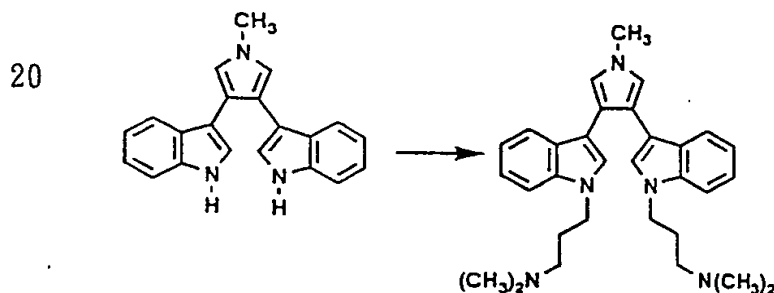
mp: 80-83°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.90(tt, J=7.1, 7.1Hz, 2H), 2.25(s, 6H), 2.32(t,
10 J=7.1Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 4.01(t, J=7.1Hz, 2H), 6.76(s, 1H), 6.89
-6.96(m, 3H), 7.02(t, J=8.0Hz, 1H), 7.08(t, J=8.0Hz, 1H), 7.13(t,
J=8.0Hz 1H), 7.18(t, J=8.0Hz, 1H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34(d, J
=8.0Hz, 1H), 7.62(d, J=8.0Hz, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 8.67(br s,
1H).

15 IR(KBr): 3400, 2950, 1515, 1470, 1460, 1340, 1240, 1215, 740 cm⁻¹.

MS m/z: 396(M⁺)

実施例 6



水素化ナトリウム(60~72%油性, 5.8mg)をペンタンで洗浄後DMF(1mL)に
懸濁し、そこへ化合物1(15mg, 0.048mmol)のDMF溶液(2mL)を加え、室温
25 で45分間攪拌した。一方、(3-クロロプロピル)ジメチルアミン塩酸塩(17m
g, 0.11mmol)とペンタンで洗浄した水素化ナトリウム(60~72%油性, 4.2m

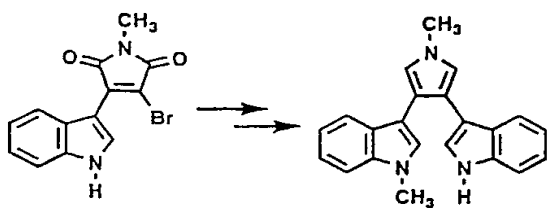
g)の混合物に氷冷下DMF(1mL)を加え5分間攪拌後室温に昇温して静置し、上清を化合物1のナトリウム塩の溶液に加えた。得られた混合物は40℃で1.5時間攪拌した後、減圧下DMFを留去した。この残渣に塩化メチレンと飽和食塩水を加え、有機層を分取した。水層はさらに塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(飽和アンモニアクロロホルム:メタノール=10:1)によって精製することにより、化合物7(8.5mg, 36.6%)を淡橙色粘性体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.81(tt, $J=6.9$, 6.9Hz, 4H), 2.13(s, 12H), 2.14(t, $J=6.9$ Hz, 4H), 3.78(s, 3H), 4.05(t, $J=6.9$ Hz, 4H), 6.84(s, 2H), 6.90(s, 2H), 7.01(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.16(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.32(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.61(d, $J=7.8$ Hz, 2H).

IR(KBr): 3450, 2950, 1520, 1470, 1160, 740 cm^{-1} .

MS m/z : 481(M^+)

実施例7



公知の方法(Tetrahedron, 44巻, 2887頁, 1988年)により合成した2-ブ
ロモ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(100mg, 0.33mmol)
をDMF(5mL)に溶解し、氷冷下炭酸カリウム(140mg, 0.98mmol)およびヨウ
化メチル(0.06mL, 0.98mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を室温に戻
し、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで
乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製することにより2-ブロモ-3-(1

-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(99mg, 95.1%)を赤色固体として得た。

mp: 155-158°C

¹H-NMR(CDC1₃): δ 3.17(s, 3H), 3.89(s, 3H), 7.16-7.41(m, 4H), 8.05-8.11(m, 1H).

IR(KBr): 1760, 1700, 1585, 1510, 1430, 1375, 1230, 1150, 1120, 980, 800, 730 cm⁻¹.

MS m/z: 318(M⁺)

インドール(66mg, 0.21mmol)をトルエン(1mL)に溶かした溶液に、40°Cにて0.95M臭化エチルマグネシウム(0.5mL, 0.47mmol)を加え、40°Cにて45分間攪拌した。引き続き2-ブロモ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(66mg, 0.21mmol)をトルエン(3mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下2時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(1mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりトルエンを留去し、濃縮液から酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製し、3-(1H-インドール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(71mg, 96.8%)を赤色固体として得た。

mp: 168-171°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.05(s, 3H), 3.35(s, 3H), 6.65(t, J=8.0Hz, 2H), 6.75(d, J=8.0Hz, 1H), 6.85(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98(t, J=8.0Hz, 1H), 7.03(t, J=8.0Hz, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42(d, J=8.0Hz, 1H), 7.74(d, 2.8Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 11.66(br s, 1H).

IR(KBr): 3450, 1700, 1540, 1440, 1380 cm⁻¹.

MS m/z: 355(M⁺)

3-(1H-インドール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(60mg, 0.17mmol)をDMF(1mL)に溶かした溶液に少量の10%

パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製し、4-(1H-インドール-3-イル)-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(60mg, 99.6%)を淡赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.27(s, 3H), 3.34(s, 3H), 4.76(s, 2H), 6.58-7.32(m, 10H), 7.72(br s, 1H).

4-(1H-インドール-3-イル)-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(60mg, 0.17mmol)をTHF(3mL)に溶解し、氷冷下0.94Mジイソブチルアルミニウムハイドライド(0.7mL, 0.67mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製して、化合物8(37mg, 64.9%)を無色固体として得た。

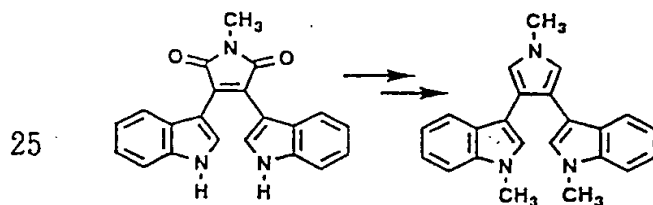
mp: 83-88°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.57(s, 3H), 3.70(s, 3H), 6.74(s, 1H), 6.82-7.37(m, 9H), 7.52(d, J=7.9Hz, 1H), 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.80(br s, 1H).

IR(KBr): 3400, 2925, 1510, 1480, 1460, 1420, 1330, 1225, 740 cm^{-1} .

MS m/z: 325(M^+)

実施例 8



公知の方法(Tetrahedron, 44巻, 2887頁, 1988年)により合成した2,3-

ビス(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(50mg, 0.15mmol)をDMF(2mL)に溶解し、氷冷下炭酸カリウム(120mg, 0.88mmol)およびヨウ化メチル(0.05mL, 0.88mmol)を加え、19時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製することにより2,3-ビス(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(54mg, 99.4%)を赤色固体として得た。

mp: >290°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.17(s, 3H), 3.82(s, 6H), 6.72(t, J=8.1Hz, 2H), 6.91(d, J=8.1Hz, 2H), 7.09(t, J=8.1Hz, 2H), 7.27(d, J=8.1Hz, 2H), 7.67(s, 2H).

IR(KBr): 3390, 1695, 1530, 1440, 1385, 740 cm⁻¹

MS m/z: 369(M⁺)

2,3-ビス(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(50mg, 0.14mmol)をDMF(1mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製し、1-メチル-3,4-ビス(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソピロリジン(28mg, 55.7%)を淡赤色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.28(s, 3H), 3.44(s, 6H), 4.81(s, 2H), 6.63(s, 2H), 6.85-7.00(m, 2H), 7.04-7.11(m, 4H), 7.22-7.26(m, 2H).

1-メチル-3,4-ビス(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソピロリジン(20mg, 0.054mmol)をTHF(1mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチルアルミニウム(0.2mL, 0.22mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。

不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製して、化合物9 (15mg, 79.3%)を無色固体として得た。

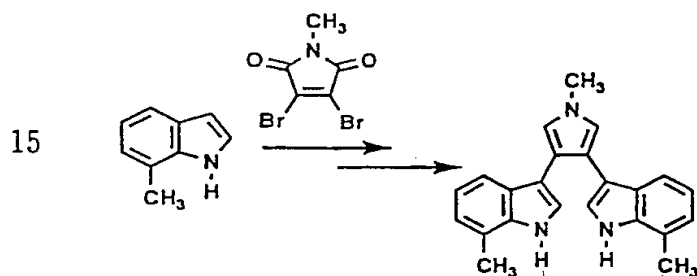
mp: 169-173°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.66(s, 6H), 3.78(s, 3H), 6.81(s, 2H), 6.90(s, 2H), 7.06(t, J=7.8Hz, 2H), 7.20(t, J=7.8Hz, 2H), 7.29(d, J=7.8Hz, 2H), 7.66(d, J=7.8Hz, 2H).

IR(KBr): 3450, 2940, 1515, 1480, 1420, 1330, 1260, 1240, 800, 740 cm⁻¹.

MS m/z: 339(M⁺)

実施例 9



7-メチルインドール(162mg, 1.23mmol)をトルエン(4mL)に溶かした溶液に、40°Cにて0.96M臭化エチルマグネシウム(1.28mL, 1.23mmol)を加え、40°Cにて45分間攪拌した。引き続き2,3-ジブROMマレイミド(70.4mg, 0.276mmol)をトルエン(9mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下2時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(0.5mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりトルエンを留去し、濃縮液からジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5~1:1)によって精製し、N-メチル-2,3-ビス(7-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(99mg, 97%)を赤色固体として得た。

25

mp: >300°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.48(s, 6H), 3.21(s, 3H), 6.6-7.0(m, 6H), 7.75(d, J=3.0Hz, 2H), 8.43(br s, 2H).

IR(KBr): 3320, 1680, 1530, 1420, 1370, 1110, 800, 750, 670, 590 cm⁻¹.

5 MS m/z 369(M⁺)

N-メチル-2,3-ビス(7-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(78mg, 0.211mmol)をTHF(9mL)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(53mg, 1.39mmol)を加え室温にて18時間攪拌した。反応液に水(3.5mL)を加え、2N塩酸水溶液によりpH2とした。減圧濃縮によりTHFを留去し、濃縮液からジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10~1:5)によって精製して、化合物10(14mg, 20%)を淡緑色固体として得た。

mp: 249-254°C

15 ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.46(s, 6H), 3.78(s, 3H), 6.80-7.01(m, 8H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.80(br s, 2H).

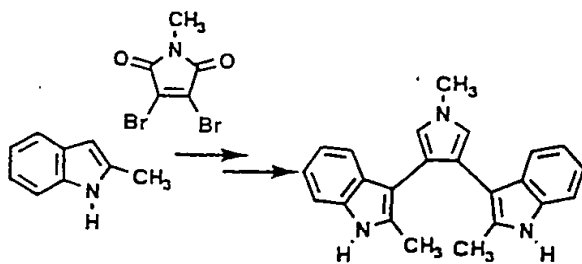
IR(KBr): 3450, 3380, 1500, 1450, 1430, 1340, 1220, 1180, 800, 750 cm⁻¹.

MS m/z: 339(M⁺)

20

実施例 10

25



2-メチルインドール(1.0g, 8.82mmol)をTHF(10mL)に溶かした溶液に、4

0°Cにて0.95M臭化エチルマグネシウム(9.3mL, 8.82mmol)を加え、40°Cにて45分間攪拌した。引き続き2,3-ジブロモマレイミド(500mg, 1.96mmol)をTHF(4mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(9mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりTHFを留去し、濃縮液から酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)によって精製し、N-メチル-2,3-ビス(2-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(452mg, 62.4%)を赤色固体として得た。

mp: >290°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.06(s, 6H), 3.22(s, 3H), 6.92(t, J=7.6Hz, 2H), 7.08(t, J=7.6Hz, 2H), 7.15-7.24(m, 4H), 8.04(br s, 2H).

IR(KBr) 3380, 3310, 1705, 1460, 1440, 1380 cm⁻¹.

MS m/z: 369(M⁺)

N-メチル-2,3-ビス(2-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(50mg, 0.14mmol)をTHF(2mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチルアルミニウム(0.58mL, 0.54mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製して、化合物11(20mg, 40.7%)を無色固体として得た。

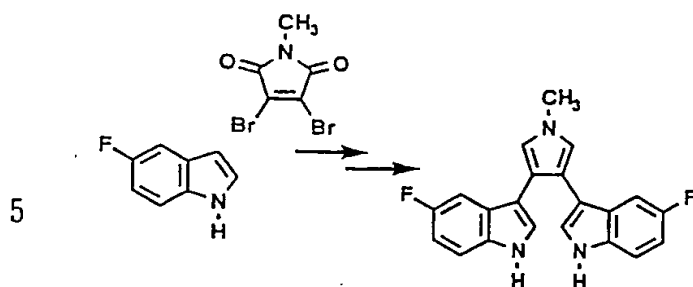
mp: 134-136°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.85(s, 6H), 3.83(s, 3H), 6.86(s, 2H), 6.97(t, J=7.9Hz, 2H), 7.06(t, J=7.9Hz, 2H), 7.21(d, J=7.9Hz, 2H), 7.50(d, J=7.9Hz, 2H), 7.66(br s, 2H).

IR(KBr) 3405, 2925, 1465, 1420 1310, 1290, 1210, 1170, 750 cm⁻¹

MS m/z: 339(M⁺)

実施例 1 1



5-フルオロインドール(240mg, 1.77mmol)をトルエン(4ml)に溶かした溶液に、40℃にて1.02M臭化エチルマグネシウム(1.7mL, 1.77mmol)を加え、40℃にて45分間攪拌した。引き続き2,3-ジブロモマレイミド(100mg, 0.4mmol)をトルエン(6mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(2mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりトルエンを留去し、濃縮液から酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製し、2,3-ビス(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(125mg, 84.8%)を赤色固体として得た。

mp: >290℃

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.03(s, 3H), 6.38(dd, J=9.0, 2.5Hz, 2H), 6.83(dt, J=2.5, 9.0Hz, 2H), 7.39(dd, J=9.0, 4.6Hz, 2H), 7.89(m, 2H), 11.83(br s, 2H).

IR(KBr): 3440, 3350, 1700, 1530, 1450, 1430 cm⁻¹

MS m/z: 377(M⁺)

2,3-ビス(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(60mg, 0.16mmol)をDMF(3mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製し、3,4-ビス(5-フルオロ-1

H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン (58.8mg, 97.5%) を淡赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.11 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.74 (dt, $J=2.5, 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.01 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, 2H); 7.09 (dd, $J=9.0, 4.6\text{Hz}$, 2H), 10.77 (br s, 2H).

IR(KBr): 3420, 1700, 1490, 1440, 1295, 940, 800 cm^{-1} .

MS m/z : 379 (M^+)

3,4-ビス(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン (50mg, 0.13mmol) を THF (3mL) に溶解し、氷冷下 0.94M 水素化ジイソブチルアルミニウム (0.56mL, 0.53mmol) をゆっくりと滴下した。室温にて 4 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2) によって精製して、化合物 12 (35mg, 77.4%) を無色固体として得た。

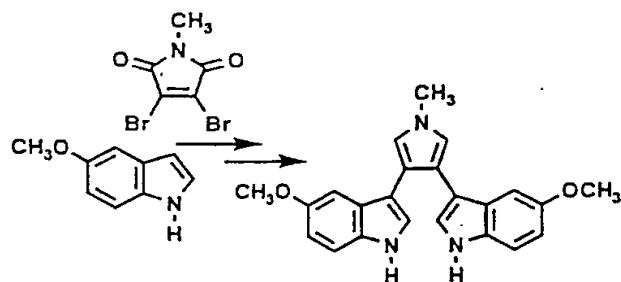
mp: 94-97°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.77 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.90 (br s, 2H).

IR(KBr): 3410, 2925, 1580, 1480, 1455, 1420, 1170, 800 cm^{-1} .

MS m/z : 347 (M^+)

実施例 12



5-メトキシインドール (520mg, 3.53mmol) をトルエン (8mL) に溶かした溶

液に、40℃にて0.95M臭化エチルマグネシウム(3.7mL, 3.53mmol)を加え、40℃にて45分間攪拌した。引き続き2,3-ジブロモマレイミド(200mg, 0.73mmol)をトルエン(12mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(2mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりトルエンを留去し、濃縮液から酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製し、2,3-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(136mg, 86.4%)を赤色固体として得た。

mp: >290℃

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.03(s, 3H), 3.33(s, 6H), 6.21(d, J=2.3Hz, 2H), 6.55(dd, J=8.7, 2.3Hz, 2H), 7.23(d, J=8.7Hz, 2H), 7.77(d, J=2.8Hz, 2H), 11.55(br s, 1H), 11.56(br s, 1H).

IR(KBr): 3325, 1690, 1530, 1460, 1440, 1220, 1165, 805 cm⁻¹.

MS m/z: 401(M⁺)

2,3-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(100mg, 0.25mmol)をDMF(5mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製し、3,4-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(20mg, 19.9%)を2つの異性体の混合物(A:B=2:1)を淡赤色固体として得た。

A] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.59(s, 3H), 3.66(s, 6H), 4.72(s, 2H), 6.50-7.21(m, 8H), 7.80(br s, 2H).

B] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.23(s, 3H), 3.26(s, 6H), 4.37(s, 2H), 6.50-7.21(m, 8H), 8.26(br s, 2H).

3,4-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソ

ピロリジン(20mg, 0.05mmol)をTHF(2mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジ
イソブチルアルミニウム(0.2mL, 0.2mol)をゆっくりと滴下した。室温に
て4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。
不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカ
5 ゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)によって精
製して、化合物13(10mg, 54.3%)を淡褐色固体として得た。

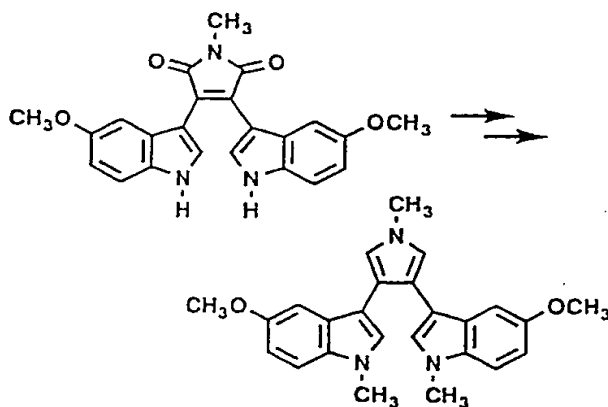
mp: 236-241°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.55(s, 6H), 3.80(s, 3H), 6.78(dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$,
2H), 6.90(s, 2H), 6.92(d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.19
10 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.82(br s, 2H).

IR(KBr): 3400, 2940, 1480, 1440, 1260, 1220, 1180, 1090, 1030, 855,
810, 790 cm^{-1} .

MS m/z 371(M^+)

15 実施例 13



2,3-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(100
mg, 0.25mmol)をDMF(5mL)に溶解し、氷冷下炭酸カリウム(200mg, 1.5mmol)
25 およびヨウ化メチル(0.09mL, 1.5mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液を
室温に戻し、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナト
リウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製することにより2,3-ビス(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(90mg, 84.1%)を赤色固体として得た。

mp: 114-117°C

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.16(s, 6H), 3.18(s, 3H), 3.79(s, 6H), 6.33(d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.71(dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 2H), 7.12(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.67(s, 2H).

IR(KBr): 3400, 2920, 1700, 1440, 1390, 1295, 1110, 800 cm^{-1} .

MS m/z 429(M^+)

- 10 2,3-ビス(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(70mg, 0.16mmol) DMF(2mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製し、3,4-ビス(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(42mg, 60.4%)を淡赤色固体として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.28(s, 3H), 3.44(s, 6H), 3.65(s, 6H), 4.75(s, 2H), 6.52(s, 2H), 6.62(d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 6.72(dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H).

- 20 3,4-ビス(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(20mg, 0.046mmol)をTHF(2mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチルアルミニウム(0.2mL, 0.19mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。
- 25 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製して、化合物14(13mg, 70.2%)を淡褐色固体として得た。

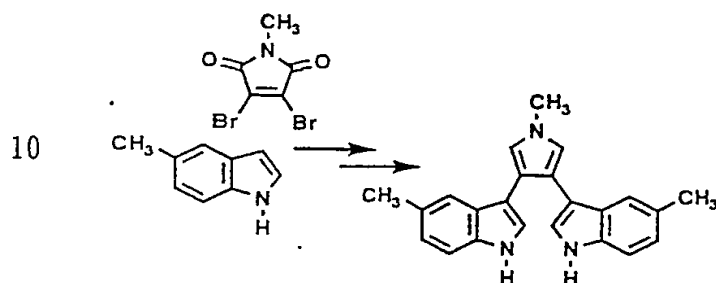
mp: 92-96°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.57(s, 6H), 3.63(s, 6H), 3.79(s, 3H), 6.80(s, 2H), 6.81(dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 2H), 6.86(s, 2H), 6.95(d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.14(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H).

IR(KBr): 3450, 2930, 1490, 1455, 1420, 1220, 1180, 795 cm^{-1} .

5 MS m/z 399(M^+)

実施例 14



5-メチルインドール(320mg, 2.75mmol)をトルエン(5mL)に溶かした溶液に、40℃にて0.95M臭化エチルマグネシウム(2.8mL, 2.75mmol)を加え、40℃にて45分間攪拌した。引き続き2,3-ジブromo-N-メチルマレイミド(150mg, 0.61mmol)をトルエン(3mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(3mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりトルエンを留去し、濃縮液から酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製し、N-メチル-2,3-ビス(5-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(200mg, 92.1%)を赤色固体として得た。

20

mp: 270-275℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 2.06(s, 6H), 3.20(s, 3H), 6.73(s, 2H), 6.90(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.62(d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 8.42(br s, 2H).

25

IR(KBr): 3310, 1690, 1525, 1440, 1390, 1160, 1105, 800 cm^{-1} .

MS m/z 369 (M^+)

N-メチル-2,3-ビス(5-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド(150mg, 0.41mmol)をDMF(3mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン= 2:1)によって精製し、1-メチル-3,4-ビス(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソピロリジン(109mg, 72.4%)の2つの異性体の混合物(A:B=3:1)を淡赤色固体として得た。

A] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.33 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.40-7.35 (m, 8H), 7.60 (br s, 2H).

B] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.37 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.40-7.35 (m, 8H), 8.02 (br s, 2H).

IR (KBr): 3405, 1700, 1440, 1385 cm^{-1} .

1-メチル-3,4-ビス(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソピロリジン(40mg, 0.27mmol)をTHF(2mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチルアルミニウム(1.1mL, 1.08mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製して、化合物 15 (27mg, 74.1%)を無色固体として得た。

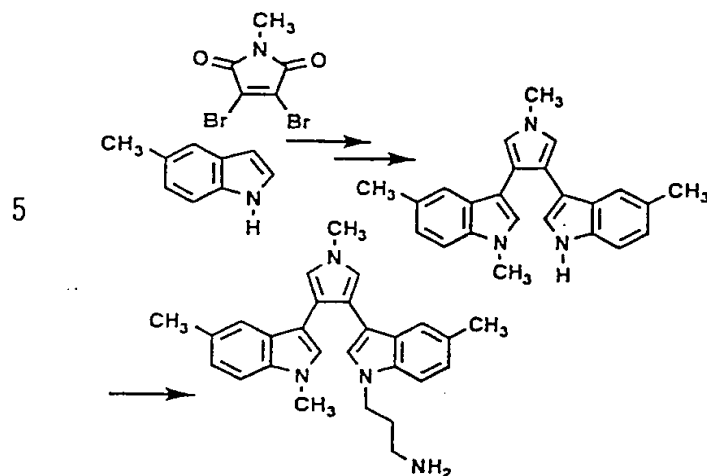
mp: 144-146°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.39 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.86 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.99 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.78 (br s, 2H).

IR (KBr): 3410, 2925, 1520, 1480, 1460, 1420, 1180, 1000, 800 cm^{-1} .

MS m/z 339 (M^+)

実施例 15



5-メチルインドール(90mg, 0.78mmol)をTHF(3mL)に溶かした溶液に、40℃にて0.95M臭化エチルマグネシウム(0.83mL, 0.78mmol)を加え、40℃にて45分間攪拌した。引き続き2,3-ジブromo-N-メチルマレイミド(100mg, 0.39mmol)をTHF(5mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。

15 氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(1mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりTHFを留去し、濃縮液から酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製し、2-ブromo-3-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(108mg, 86.3%)を赤色固体として得た。

20 mp:158-159°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.49(s, 3H), 3.17(s, 3H), 7.12(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 7.94(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.81(br s, 1H).

25 IR(KBr): 3275, 1690, 1590, 1240, 1385, 1150, 1090, 800, 725, 600 cm^{-1} .

MS m/z 318(M^+)

2-ブromo-3-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(10

0mg, 0.31mmol)をDMF(5mL)に溶かし、氷冷下炭酸カリウム(130mg, 0.94mmol)およびヨウ化メチル(0.06mL, 0.94mmol)を加え、1.5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)によって精製することにより、2-ブロモ-3-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(100mg, 95.8%)を赤色固体として得た。

mp:107-110°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.49(s, 3H), 3.16(s, 3H), 3.86(s, 3H), 7.16(d, J=8.3Hz, 1H), 7.26(d, J=8.3Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.86(s, 1H).

IR(KBr): 3450, 2925, 1710, 1620, 1440, 1370, 1120, 800, 740 cm⁻¹

MS m/z 333(M⁺)

5-メチルインドール(77mg, 0.66mmol)をトルエン(1mL)に溶かした溶液に、40°Cにて0.95M臭化エチルマグネシウム(0.7mL, 0.66mmol)を加え、40°Cにて45分間攪拌した。引き続き2-ブロモ-3-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(100mg, 0.3mmol)をトルエン(5mL)に溶かした溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。氷冷下反応液に20%くえん酸水溶液(1mL)を加えて攪拌した後、減圧濃縮によりトルエンを留去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)によって精製することにより、2-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-3-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(100mg, 86.9%)を赤色固体として得た。

mp:110-112°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.02(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.18(s, 3H), 3.77(s, 3H), 6.61(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.89(d, J=8.7Hz, 1H), 6.92(d, J=8.7Hz, 1H), 7.14(d, J=8.7Hz, 1H), 7.18(d, J=8.7Hz, 1H), 7.53(d, J=2.7Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 8.45(br s, 1H).

IR(KBr): 3400, 2925, 1695, 1530, 1440, 1390, 1370, 800, 735 cm^{-1}

MS m/z 383(M^+)

2-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-3-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド(100mg, 0.26mmol)をDMF(5mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製することにより、3-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-4-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(71mg, 70.2%)を淡赤色固体として得た。

mp:103-105°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.31(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.27(s, 3H), 3.38(s, 3H), 4.76(s, 2H), 6.50(s, 1H), 6.55(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.83(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.87(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.99(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.61(br s, 1H).

IR(KBr): 3375, 2920, 1695, 1530, 1440, 1390, 1370, 800 cm^{-1} .

MS m/z 385(M^+)

3-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-4-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2,5-ジオキソピロリジン(65mg, 0.17mmol)をTHF(1.5mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチルアルミニウム(0.72mL, 0.68mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製することにより、化合物24(34.8mg, 58.4%)を無色固体として得た。

mp:75-81°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.38(s, 3H), 2.42(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.79(s, 3H),

6.77 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H).

IR (KBr): 3400, 2925, 2860, 1720, 1520, 1490, 1460, 1420, 1235, 1180, 790 cm^{-1} .

MS m/z 353 (M^+)

水素化ナトリウム (60~72%油性, 20mg) をペンタンで洗浄後DMF (2mL) に懸濁し、そこへ化合物 2 4 (89mg, 0.25mmol) のDMF溶液 (2mL) を加え、室温で45分間攪拌した。一方、3-クロロプロピルアミン塩酸塩 (33mg, 0.25mmol) とペンタンで洗浄した水素化ナトリウム (60~72%油性, 10mg) の混合物に氷冷下DMF (0.5mL) を加え5分間攪拌後室温に昇温して静置し、上清を3-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-4-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチルピロールのナトリウム塩の溶液に加えた。得られた混合物は40°Cで1.5時間攪拌した後、減圧下DMFを留去した。この残渣に塩化メチレンと飽和食塩水を加え、有機層を分取した。水層はさらに塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム:メタノール=10:1) によって精製することにより、化合物 1 6 (78.9mg, 76.3%) を淡橙色固体として得た。

mp: 90-96°C

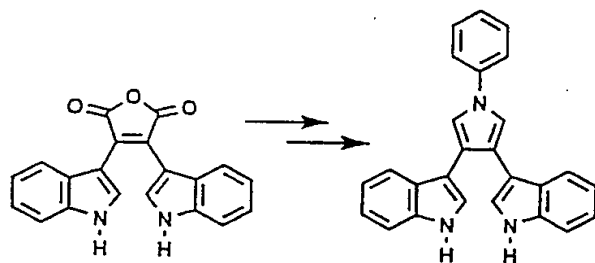
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (br s, 2H), 1.73 (tt, $J=6.7, 6.7\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.43 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.00 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.84 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H).

IR (KBr): 3400, 2925, 2855, 1670, 1610, 1520, 1490, 1460, 1180, 790

cm^{-1} .

MS m/z : 410 (M^+)

実施例 16



10 公知の方法 (Tetrahedron、44巻、2887頁、1988年) に従って合成した2,3-
-ビス(1H-インドール-3-イル)マレイン酸無水物(100mg, 0.3mmol)をDMF(1
0mL)と水(10mL)に溶かした溶液に、アニリン(0.12mL, 1.2mmol)を加え、1
00℃にて2時間攪拌した。減圧濃縮によりDMFを留去し、濃縮液から酢酸エ
チルで抽出し、水洗した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し
15 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン
=2:1)によって精製し、2,3-ビス(1H-インドール-3-イル)-N-フェニルマレ
イミド(116mg, 94.4%)を赤色固体として得た。

mp: >290℃

1H-NMR(CDCl_3): δ 6.77(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.10(
20 t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.36(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.45(m, 1H), 7.48-7.55
(m, 4H), 7.85(d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 8.54(br s, 2H).

IR(KBr): 3365, 1700, 1525, 1430, 1390, 1245, 1120, 740 cm^{-1} .

MS m/z 403 (M^+)

2,3-ビス(1H-インドール-3-イル)-N-フェニルマレイミド(55mg, 0.14mm
25 ol)をDMF(2mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰
囲気下、室温にて一日攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ
液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

ル:n-ヘキサン=2:1)によって精製することにより、3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-フェニル-2,5-ジオキソピロリジン(36mg, 56.1%)を淡赤色固体として得た。

mp: 260-263°C

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 4.92(s, 2H), 6.61-6.70(m, 2H), 6.87-7.09(m, 6H), 7.30-7.60(m, 7H), 7.64(br s, 2H).

IR(KBr): 3440, 3400, 1700, 1380, 1180, 750 cm^{-1} .

MS m/z 405(M^+)

3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-フェニル-2,5-ジオキソピロリジン
10 (30mg, 0.07mmol)をTHF(1mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチル
アルミニウム(0.3mL, 0.29mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪
拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物を
セライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製するこ
15 とにより、化合物17(18.5mg, 67.0%)を無色固体として得た。

mp: 109-111°C

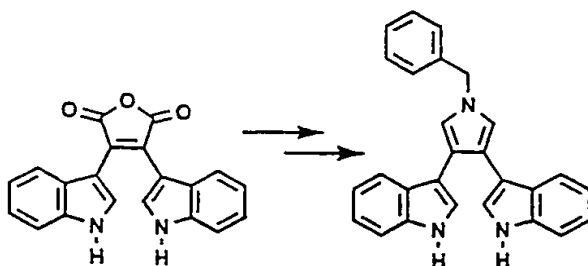
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 6.93(d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.05-7.56(m, 13H), 7.70(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.86(br s, 2H).

IR(KBr): 3400, 1600, 1510, 1450, 1420, 1240, 740 cm^{-1} .

20 MS m/z: 373(M^+)

実施例17

25



公知の方法(Tetrahedron、44巻、2887頁、1988年)に従って合成した2,3-ビス(1H-インドール-3-イル)マレイン酸無水物(100mg, 0.3mmol)をDMF(10mL)と水(10mL)に溶かした溶液に、ベンジルアミン(0.13mL, 1.2mmol)を加え、100℃にて2時間攪拌した。減圧濃縮によりDMFを留去し、濃縮液から酢酸エチルで抽出し、水洗した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製し、2,3-ビス(1H-インドール-3-イル)-N-ベンジルマレイミド(110mg, 86.6%)を赤色固体として得た。

mp: >290°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.86(s, 2H), 6.75(t, J=8.0Hz, 2H), 6.97(d, J=8.0Hz, 2H), 7.06(t, J=8.0Hz, 2H), 7.28-7.38(m, 5H), 7.50(d, J=8.0Hz, 2H), 7.78(d, J=2.8Hz, 2H), 8.49(br s, 2H).

IR(KBr): 3400, 1695, 1530, 1430, 1405, 750 cm⁻¹.

MS m/z: 417(M⁺)

2,3-ビス(1H-インドール-3-イル)-N-ベンジルマレイミド(35mg, 0.084mmol)をDMF(1mL)に溶かした溶液に少量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製することにより、3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-ベンジル-2,5-ジオキソピロリジン(32.1mg, 91.3%)を淡赤色固体として得た。

mp: 112-115°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.81(s, 2H), 4.95(s, 2H), 6.60(d, J=2.5Hz, 2H), 6.79-6.90(m, 2H), 6.91-7.11(m, 6H), 7.30-7.45(m, 3H), 7.52-7.75(m, 4H).

IR(KBr): 3410, 1700, 1400, 1345, 1165, 745 cm⁻¹.

MS m/z: 419(M⁺)

3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-ベンジル-2,5-ジオキソピロリジン
(30mg, 0.07mmol)をTHF(1mL)に溶解し、氷冷下0.94M水素化ジイソブチル
アルミニウム(0.3mL, 0.29mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて4時間攪
拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌した。不溶物を
5 セライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)によって精製するこ
とにより、化合物18(15mg, 54.1%)を無色固体として得た。

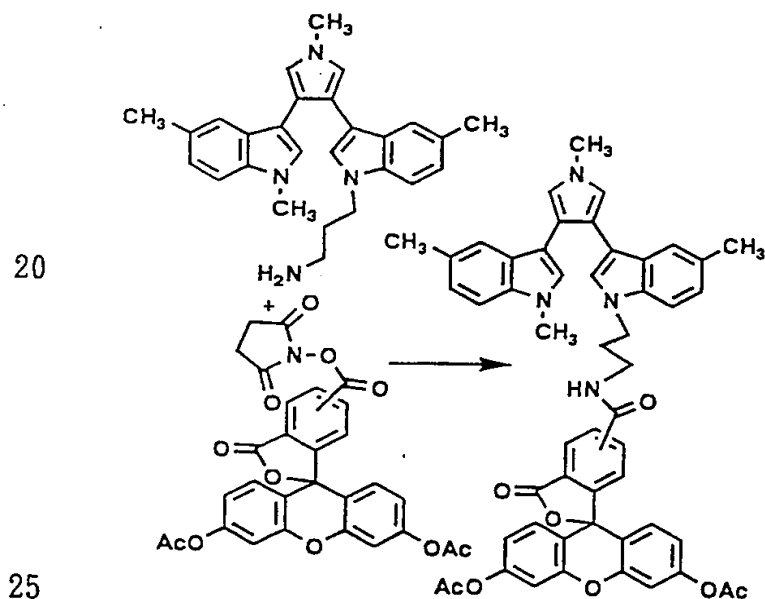
mp: 119-121°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 5.18(s, 2H), 6.94(d, J=2.4Hz, 2H), 7.00(s, 2H), 7
10 .04(t, J=7.9Hz, 2H), 7.14(t, J=7.9Hz, 2H), 7.23-7.42(m, 7H), 7.63(
d, J=7.9Hz, 2H), 7.88(br s, 2H).

IR(KBr): 3400, 1710, 1655, 1455, 1425, 1245, 745 cm⁻¹.

MS m/z: 387(M⁺)

15 実施例18



化合物16(7mg, 0.017mmol)を塩化メチレン(0.5mL)に溶かした溶液に、
5(6)-カルボキシフルオレッセイン N-ヒドロキシスクシミドエステル(9.5

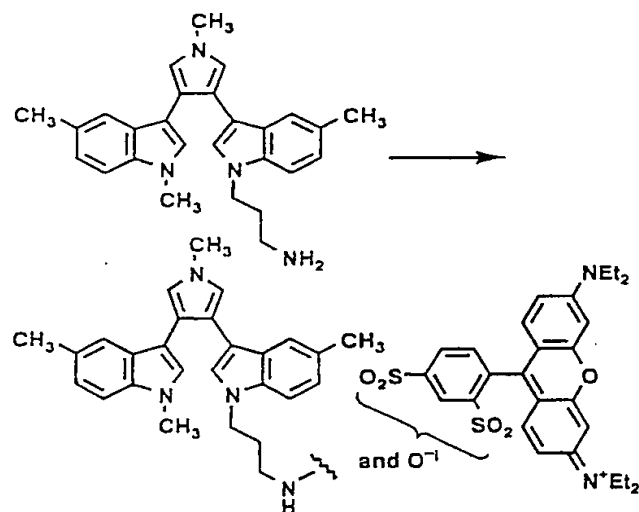
mg, 0.017mmol)の塩化メチレン溶液(0.5mL)を加え、遮光して4.5時間攪拌した。反応液に塩化メチレン(3mL)を加え、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によって精製して、化合物19(9.3mg, 64.5%)の2つの異性体の混合物を淡褐色固体として得た。

mp: 158-161°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.90(tt, J=6.7, 6.7Hz, 2H), 2.30(s, 6H), 2.32(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.05(dt, J=6.7, 6.7Hz, 2H), 3.57(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.02(t, J=6.7Hz, 2H), 5.44(t, J=6.7Hz, 1H), 6.67-8.40(m, 19H).

IR(KBr): 3400, 2945, 1770, 610, 1500, 1425, 1370, 1200, 1110, 895, 795 cm⁻¹.

実施例 19



化合物16(10mg, 0.024mmol)をDMF(0.5mL)に溶かした溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.4μL, 0.024mmol)を加え、さらにローダミンBスルホニルクロライド(14mg, 0.024mmol)のDMF溶液(0.5mL)を加え、遮光して室温で10時間攪拌した。DMFを減圧下留去し、得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)により精製し、化合物 20 (13mg, 56.1%)と化合物 21 (7.3mg, 31.5%)を紫色固体として得た。

化合物 20

5 mp: 176-180°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20-1.40(m, 12H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.57-2.74(m, 2H), 3.35-3.60(m, 8H), 3.73(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.90-4.10(m, 2H), 6.60-8.85(m, 20H).

IR(KBr) 3450, 2925, 1590, 1420, 1340, 1180 cm^{-1}

10 化合物 21

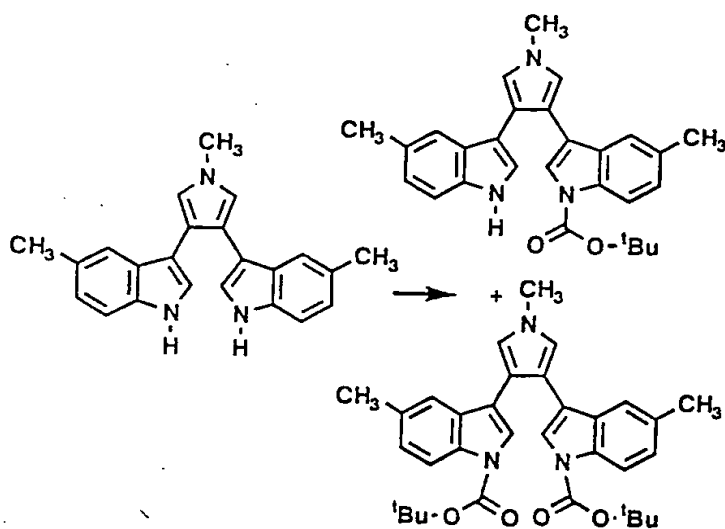
mp: 164-169°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20-1.43(m, 12H), 1.60-1.85(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.60-2.82(m, 2H), 3.45-3.60(m, 8H), 3.57(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.80-3.91(m, 2H), 6.55-8.80(m, 20H).

15 IR(KBr): 3450, 2925, 1590, 1420, 1340, 1180 cm^{-1} .

実施例 20

20



25

化合物 15 (20mg, 0.06mmol)をTHF(1mL)に溶かした溶液に、氷冷下ジ-*t*

ert-ブチルカーボネート(39mg, 0.18mmol)と少量のジメチルアミノピリジンを加え、室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)によって精製することにより化合物22(8mg, 30.9%)および化合物23(20mg, 62.9%)を淡黄色固体として得た。

化合物22

mp: 97-100°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.56(br s, 9H), 2.28(s, 3H), 2.44(s, 3H), 3.81(s, 3H), 6.86(d, J=2.0Hz, 1H), 6.89(d, J=2.0Hz, 1H), 6.98(d, J=2.8Hz, 1H), 7.00(d, J=8.7Hz, 1H), 7.07(d, J=8.7Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.34(br s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.99(br s, 1H).

IR(KBr): 3400, 2975, 2925, 1730, 1475, 1365, 1250, 1160, 800 cm⁻¹.MS m/z: 439(M⁺)

化合物23

mp: 93-97°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.53(br s, 18H), 2.36(s, 6H), 3.81(s, 3H), 6.95(s, 2H), 7.09(d, J=8.0Hz, 2H), 7.27(d, J=8.0Hz, 2H), 7.32(s, 2H), 8.00(br s, 2H).

IR(KBr): 3450, 2970, 2925, 1735, 1480, 1370, 1260, 1160, 1060, 800, 760 cm⁻¹.MS m/z: 539(M⁺)

試験例1

ブタ卵巢をPBSバッファーで洗浄し、シリンジを用いて卵胞からブタ卵巢顆粒膜細胞(Porcine Ovarian Granulosa Cells, POGC)を吸引採取する。この懸濁液を遠心分離して細胞分画を沈殿として回収し、さらにこの細胞分画をPBSに再懸濁し再び遠心分離する操作を3回くりかえし細胞を洗浄

- する。沈殿として得られたPOGCを培地(10%仔牛血清を含むDMEM)で再懸濁し、さらにピペティング操作で細胞塊を崩す。この細胞懸濁液をメッシュを通して混入した組織片等を取り除き、24穴細胞培養用ディッシュにまく。定法に従い(37°C, 5% CO₂)2日間CO₂インキュベーターで培養したのち、浮遊細胞を除く為に培地を交換し、細胞がサブコンフルエント(0.7~2x10⁵細胞/well)になるまでさらに2~3日培養する。付着細胞を無血清培地で洗浄後、血清およびを含まない培地(5μg/mL トランスフェリン, 40ng/mL ハイドロコルチゾン, 4mg/mL BSA, 100nMアシドロステンジオンを含む)で培養すると、細胞は比較的未分化のまま培養を続けることができる。
- このような方法で培養した未分化POGCに、NO発生試薬として知られるSNP(ニトロプルシドナトリウム, Na₂[Fe(CN)₅NO], 0.5mM)を加えると6時間後の観察ではすべての細胞が死滅する事が光学顕微鏡並びに電子顕微鏡により観察され、またMTT試験によってもその細胞死を確認した。そこで本培養系の培地中に、様々な濃度の試験化合物を加え、18時間後に細胞を観察した。その結果、細胞死が抑制され95%以上の細胞が生存していた各化合物の最小有効濃度を表1に示す。

表1. ブタ卵巢顆粒膜細胞のSNP刺激による

アポトーシスの抑制効果

化合物 番号	最小有効濃度 (μM)	化合物 番号	最小有効濃度 (μM)
1	0.3	13	0.3
2	0.3	14	1
3	10	15	0.05
4	0.3	16	0.1
5	0.1	17	0.3
6	0.3	18	0.3
7	1	19	10
8	0.3	20	10
9	0.3	21	10
10	0.03	22	0.3
11	0.1	23	10
12	1	24	0.1

試験例 2

試験例 1 と同様な方法で培養した未分化POGCに、過酸化水素(100 μ M)を加えると、7 時間後の観察ではすべての細胞がアポトーシスに特徴的な形態変化を示して死滅する事が光学顕微鏡により観察された。この培地に過酸化水素添加前に試験化合物 1 6 (0.3 μ M)を加え、同条件で培養を続けると、18時間後の観察でも細胞死が完全に抑制され、95%以上の細胞が生存していた。

試験例 3

公知の方法 (A Dissection and Tissue Culture Manual of the Nervous System, 211頁, 1989年, Alan R. Liss, Inc.)に従って7日令ラットの
小脳より小脳顆粒細胞を分離、培養した。すなわち上記文献記載の分離操作の後、細胞を10%牛胎児血清を含むDMEM培地(25mM KCl, 2mM glutamineを含む)へ再懸濁し、ポリリジンでコートしたプレートにまき、定法に従
い48時間CO₂インキュベーターで培養し、シトシン-1- β -D(+)-アラビノ
フラノシド(Ara-C) (10 μ M)を添加してさらに培養を継続した。以下の実験
には神経突起の伸長が十分完了している培養開始日より7日目以後14日目
までの細胞を用いた。以上のようにして培養した小脳顆粒細胞に、過酸化
水素(10 μ M)を加えると、12時間後の観察ではすべての細胞が死滅してい
る事が光学顕微鏡により観察された。この培地に過酸化水素添加前に試験
化合物 1 (10 μ M)または試験化合物 1 0 (10 μ M)を加えた場合には、同じく
12時間後の観察でそれぞれ80%以上、95%以上の細胞が生存していた。

試験例 4

新生児核黄疸では体内のビリルビン濃度が異常に高くなることにより、
重篤な脳障害をひき起こすことが知られている。これはビリルビンによる
神経細胞の障害が原因と考えられるが、実際、試験例 3 と同様に培養し

た小脳顆粒細胞にビリルビン($10\mu\text{g/mL}$)を添加すると、細胞死をおこすことが光学顕微鏡により観察され、23時間後の観察ではすべての細胞は死滅していた。この際、ビリルビン添加前に試験化合物15($10\mu\text{M}$)を加えた場合には、同じ23時間後の観察で95%以上の細胞が生存していた。

5

試験例 5

試験例3と同様に培養した小脳顆粒細胞にSNP($100\mu\text{M}$)を添加すると、細胞死をおこすことが光学顕微鏡により観察され、12時間後の観察ではすべての細胞は死滅していた。この際、SNP添加前に試験化合物1($10\mu\text{M}$)
10 または試験化合物10($10\mu\text{M}$)を加えた場合には同じ12時間後の観察でどちらも95%以上の細胞が生存していた。また、試験化合物15(30nM)を加えた場合には、SNP($100\mu\text{M}$)で同様に誘導した細胞死を抑制し24時間後の観察でも95%以上の細胞が生存していた。

15 試験例 6

試験例3と同様に培養した小脳顆粒細胞に呼吸阻害剤として知られるアジ化ナトリウム(10mM)を添加すると、細胞死をおこすことが光学顕微鏡により観察され、2時間後の観察ではすべての細胞は死滅していた。この際、アジ化ナトリウム添加前に試験化合物15($10\mu\text{M}$)を共存させると同じ2
20 時間後の観察で95%以上の細胞が生存していた。

試験例 7

試験例3と同様に培養した小脳顆粒細胞に呼吸阻害剤として知られるアンチマイシンA($5\mu\text{M}$)を添加すると、細胞死をおこすことが光学顕微鏡により観察され、2時間後の観察ではすべての細胞は死滅していた。この
25 際、アンチマイシンA添加前に試験化合物15($10\mu\text{M}$)を共存させると同じ2時間後の観察で95%以上の細胞が生存していた。

試験例 8

試験例 3 と同様に培養した小脳顆粒細胞にミトコンドリアの酸化的リン酸化の脱共役剤として知られる FCCP (カルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン, 5 μ M) を添加すると、細胞死をおこすことが光学顕微鏡により 観察され、2 時間後の観察で 90% の細胞は死滅していた。この際、FCCP 添加前に試験化合物 15 (10 μ M) を共存させると同じ 2 時間後の観察で 80% の細胞が生存していた。

試験例 9

神経細胞を低カリウム培地で培養すると細胞死を起こすことが知られている (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 90 巻, 10989 頁, 1993 年)。実際、試験例 3 と同様に培養した小脳顆粒細胞を低カリウム培地 (KCl 濃度 5mM) に交換し培養すると細胞死をおこすことが光学顕微鏡により 観察され、18 時間後の観察ではすべての細胞は死滅していた。この際、試験化合物 1 (10 μ M)、試験化合物 10 (10 μ M) または試験化合物 15 (10 μ M) を共存させると同じ 18 時間後の観察で、それぞれ 50%、80%、85% の細胞が生存していた。

試験例 10

試験例 3 と同様に 14 日間培養した小脳顆粒細胞の培地を透析した 10% 牛胎児血清を含む DMEM 培地に換えてさらに一晚培養し、神経伝達物質として知られるグルタミン酸 (1mM) を添加すると、細胞死をおこすことが光学顕微鏡による観察ならびに MTT アッセイにより確認され、2 時間後の観察でも 95% 以上の細胞は死滅していた。この際、グルタミン酸添加前に試験化合物 15 (10 μ M) を共存させると、6 時間後の観察でも 95% 以上の細胞が生存していた。

試験例 1 1

48穴マルチウェルプレートに、ヒト子宮頸癌由来株化HeLa 3S細胞培地：10%ウシ胎児血清含有DMEM)を播種し、定法に従いCO₂インキュベーターで培養した。細胞がサブコンフルエント(105/0.5mL/well)になったことを確認し、培地をKrebs Ringer Buffer(120mM NaCl, 50mM KCl, 1mM KH₂PO₄, 200mM NaHCO₃, 20mM HEPES, pH7.4, 2.57g/L glucose, 0.05g/L Phenol Red)に交換し、同Bufferで3回洗浄後同Buffer中でさらに培養を続けたところ、5時間後の光学顕微鏡による観察では、アポトーシス過程に特徴的な核濃縮と細胞膜のブレッピングをおこした細胞が42%、ネクローシス様の膨化した細胞(トリパンブルー排除試験により細胞膜の機能が失われている事を確認)が11%観察され、正常な形態を示す細胞は42%であった。本培養系に試験化合物 1 (10 μ M)または試験化合物 1 5 (10 μ M)を加えて同様に培養したところ、正常生細胞の割合はそれぞれ59%および77%に上昇し、ネクローシス様の細胞の割合は減少し(それぞれ1%、0%)、細胞死抑制効果を示した。

試験例 1 2

ヒト血液を採血後遠心分離(1000rpm, 5min)し、赤血球を含む沈殿をPBS Bufferで3回洗浄後、10%ウシ胎児血清含有DMEM培地に再懸濁(約 5×10^8 細胞/mL)し、48穴プレートにサブコンフルエント (5×10^5 細胞/0.5mL/well)になるように分注した。この赤血球培養液に過酸化水素(300 μ M)を加え24時間培養したところ、95%以上の赤血球が溶血をおこし暗いゴースト状になるが光学顕微鏡で観察された。過酸化水素を加える前に試験化合物1(5 μ M)、試験化合物 1 0 (5 μ M)、または試験化合物 1 5 (5 μ M)を加えて同様に24時間後に観察したところ、溶血はほぼ完全に抑制された。

試験例 13

パーキンソン病では中脳黒質線条体のドーパミン細胞が選択的に破壊されるが、MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) の投与により同様のドーパミン細胞の選択的破壊とパーキンソン病様の症状が観察されることから、MPTP投与系はパーキンソン病発症のin vivo モデルとして一般に用いられている。MPTPは中脳の黒質でMAO-B (monoamine oxidase type B) によりMPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridinium) となり作用を発現することが知られているため、細胞レベルの試験にはその酸化型の1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (MPPI) が用いられている (小脳顆粒細胞を用いたパーキンソンモデルの参考論文: J. Neuroscience, 9巻, 3665頁, 1989年)。試験例3と同様に培養した小脳顆粒細胞 (15 DIV) にMPPI (200 μ M) を添加すると、18時間後の観察ではすべての細胞は死滅していた。この際、MPPI添加前に試験化合物 15 (1 μ M) を加えた場合には同じ18時間後の観察で95%以上の細胞が生存していた。細胞死の判定は光学顕微鏡による観察により行い、さらにトリパンプブルー排除試験、並びにLDH (lactate dehydrogenase) 漏出試験により確認した。

以上の結果から、本発明に係る化合物が様々な刺激によっておこる様々な細胞の細胞死を抑制することが判明した。

産業上の利用可能性

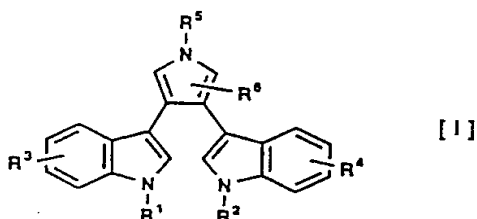
本発明に係るビスインドリルピロール誘導体は、広汎な細胞死誘発刺激による細胞死を抑制するため、細胞死がその発症および増悪に関与しているすべての疾患の予防もしくは治療に有用と考えられる。従って、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、小脳変性、新生児核黄疸などの神経変性疾患、筋ジストロフィー、脳卒中等による脳虚血およびその後の

遅発性神経細胞死、心筋梗塞等による虚血性心疾患(心筋虚血と再灌流障害)、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎(拡張型心筋症や慢性心筋炎等)、肥大大心および不全心にみられる心筋障害/細胞死、不整脈源性右室心筋症、アルコール性肝炎やウイルス性肝炎、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患、後天性免疫不全症候群(AIDS)、中毒性表皮壊死融解(TEN)、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応(GVH)、さらには放射線による障害もしくは抗癌剤や抗ウイルス薬などの薬剤による副作用を含む種々の薬物による障害、敗血症、再生不良性貧血などの骨髓異形成症、インスリン依存性糖尿病、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病、移植臓器等の機能不全の治療薬またはその進行、増悪を停止もしくは抑制する医薬としての用途、並びに細胞、組織、臓器の保存剤としての用途を有する。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式[I]

5



(式中、 R^1 , R^2 はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシル基を表し、 R^3 , R^4 はそれぞれインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置(インドール環の位置番号で2, 4, 5, 6あるいは7位)ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ

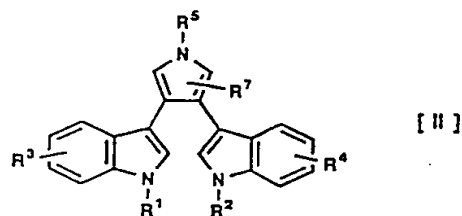
25

カルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリアルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルチオ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキンスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表し、また、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^3 、 R^2 と R^4 、 R^3 と R^6 、 R^4 と R^6 または R^5 と R^6 あるいは2個の R^3 同士または2個の R^4 同士は一体となって置換基を有していてもよい炭化水素鎖あるいはヘテロ原子を含む炭化水素鎖を形成していてもよい。 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリアル基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリアルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリアルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリアルスルホニル基を表し、 R^6 はピロール環上の置換基を表し（ピロール環の位置番号で2位または5位あるいはその両方についた置換基を表し、両方に置換基をもつ場合はその種類は同じでも異なってもよい）、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリアル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアリアルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリアルオキシカルボニルオキシ基、

置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリー

5 ルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表す)で表されるビスインドリルピロール誘導体。

10 2. 下記一般式[II]



- 15 (式中、R¹, R²はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボ
- 20 ニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシル
- 25 基を表し、R³, R⁴はそれぞれインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置(インドール環の位置番号で2, 4, 5, 6あるいは7位)ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置

換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表し、また、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^3 、 R^2 と R^4 、 R^3 と R^7 、 R^4 と R^7 または R^5 と R^7 あるいは2個の R^3 同士または2個の R^4 同士は一体となって置換基を有していてもよい炭化水素鎖あるいはヘテロ原子を含む炭化水素鎖を形成していてもよい。 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基を表し、 R^7 はピロール環上の置換基を表し（ピロール環の位

置番号で2位または5位あるいはその両方についた置換基を表し、両方に置換基をもつ場合はその種類は同じでも異なってもよい)、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルまたはアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、オキシスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表す)で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤。

3. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、または小脳変性などの神経変性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

4. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬。

5. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、筋ジストロフィーに対する細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

6. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、脳虚血またはその後の遅発性神経細胞死(DND)に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

7. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大心もしくは不全心にみられる心筋障害／細胞死、または不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

8. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするアルコール性肝炎もしくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

9. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

10. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする後天性免疫不全症候群(AIDS)に対する、過剰なT細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

11. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする炎症性皮膚疾患、脱毛症または移植片宿主反応(GVH)に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

12. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする放射線または薬物による障害に対する、細胞死を抑制することによる障害の予防または治療薬。

5 13. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

14. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする骨髓異形成症に対する、骨髓由来細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

10 15. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするインスリン依存性糖尿病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

15 16. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするプリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

17. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分として含有する、臓器、組織または細胞移植時の移植臓器、組織または細胞の機能不全の予防または治療薬。

20 18. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分として含有する、臓器、組織および細胞の保存剤。

19. 上記一般式[II]で表されるビスインドリルピロール誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分として含有する、医薬。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D403/14, 405/12, 493/10, A61K31/352, 404, A61P43/00, 25/28, 9/00,
1/16, 13/12, 17/00, 31/18, 37/02,
A61P3/10, 7/00, A01N1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D403/14, 405/12, 493/10, A61K31/352, 404, A61P43/00, 25/28, 9/00,
1/16, 13/12, 17/00, 31/18, 37/02,
A61P3/10, 7/00, A01N1/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chmeical Abstracts, vol. 73, abstract No. 130836 & TEUBER H.J. et al., "Heterohelices from 1,4-cyclohexanedione bis(phenylhydrazine)", Chem. Ber., (1970), 103(10), p. 3319-42	1
A	HASHIMOTO T. et al., "Three novel dimethyl pyrroledicarboxylate, lycogarubins A-C, from the myxomycetes Lycogala epidendrum", Tetrahedron Lett., (1994), 35(16), p. 2559-60	1-19
A	EP, 397060, A2 (Gödecke Aktiengesellschaft), 14 November, 1990 (14.11.90), & DE, 3914764, A1 & CA, 2015996, A & NO, 9001989, A & AU, 9054666, A1 & HU, 53902, A & ZA, 9003409, A & DD, 297970, A & JP, 2-306974, A & US, 5380746, A & US, 5516915, A	1-19
A	EP, 612742, A1 (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 06 September, 1994 (06.09.94), & JP, 6-247964, A & US, 5428175, A	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11 April, 2000 (11.04.00)

Date of mailing of the international search report
25 April, 2000 (25.04.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00675

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& CA, 2116193, A & AU, 9456306, A & ZA, 9401199, A	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/00675

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D403/14, 405/12, 493/10, A61K31/352, 404, A61P43/00, 25/28, 9/00, 1/16, 13/12, 17/00, 31/18, 37/02, A61P3/10, 7/00, A01N1/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D403/14, 405/12, 493/10, A61K31/352, 404, A61P43/00, 25/28, 9/00, 1/16, 13/12, 17/00, 31/18, 37/02, A61P3/10, 7/00, A01N1/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chmeical Abstracts, vol. 73, 要約番号130836& TEUBER H. J. et al., "Heterohelices from 1,4-cyclohexanedi- one bis(phenylhydrazine)", Chem. Ber., (1970), 103(10), p. 3319-42	1
A	HASHIMOTO T. et al., "Three novel dimethyl pyrroledicarboxy- late, lycogarubins A-C, from the myxomycetes Lycogala epidendrum", Tetrahedron Lett., (1994), 35(16), p. 2559-60	1 - 19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 04. 00

国際調査報告の発送日

25.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 3 970 60, A2 (ゲデツテ・アクチエンゲゼルシャフ ト), 14. 11月. 1990 (14. 11. 90) & DE, 3 914 764, A1&CA, 2 015 996, A& NO, 9 001 989, A&AU, 9 054 666, A1& HU, 5 390 2, A&ZA, 9 003 409, A& DD, 2 979 70, A&JP, 2-3 069 74, A& US, 5 380 746, A&US, 5 516 915, A	1-19
A	EP, 6 127 42, A1 (雪印乳業株式会社), 6. 9月. 19 94 (06. 09. 94) & JP, 6-2 479 64, A&US, 5 428 175, A& CA, 2 116 193, A&AU, 9 456 306, A& ZA, 9 401 199, A	1-19

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ことがである。一般に、この置換は数時間（例えば、1～5日）必要な数日（例えば、5日）間放置する。式(1)の化合物物、使用にはその場で、インドールまたは適宜に置換されたインドールおよび基化ヘロゲン化アルカリマダシウム、例えば、基化または部分化学メチルマダシウムから類似の方法によって調製される。式(1)の化合物物の記号R₁は、好ましくは、基環または芳香族を意味する。式(1)の化合物物でR₂が基環を意味するとき(1')の化合物物と規定するとき、対称的に置換された式(1)の化合物物、すなわち、R₁が上の式(1)の基を意味し、式中R₁['], R₂['], R₃['], R₄['], R₅[']およびR₆[']がそれぞれ、それぞれ、式(1)の化合物物におけるR₁['], R₂['], R₃['], R₄['], R₅['], R₆[']およびR₇[']と同一の意味を有する化合物物が得られる。

この方法の実験過程(c)に従う、式Vの化合物とベンズイミダゾールのアルカリ金属融媒との反応は慣用の手段を用いて実施できる。この反応は不飽和性重合体、例えば、DMF中で実施す

中で、高張、ことに反応混合物の遊離張度において實施する。

この方法の実施段階(4)に図う違点は、それ
 まで既知の方法と異なることが、である。水素化
 アルキル金属アルミニウム、例えば、水素化リ
 ツアルミニウムを、好ましくは、コンプレッ
 ス金属水素化物として使用するが、他の水素化物
 例えば、水素化ジシブチルアルミニウムおよび
 テトリウムジクロロボース(2-メチルシクロ
 ペン)アルミニートを、また、使用できる。この選
 定を異性体および不活性な有機溶媒は、脂肪族
 および脂環質のエステル、例えば、ジメチルエ
 ーテルまたはテトラヒドロフラン(THF)および
 炭化水素、例えば、ヘキサン、ペンゼンおよびト
 ルエンを包含する。従例には、この選定は活性
 塩において異なる。

この方法の質素試験(1)に従う炭酸水酸化を
実施するとき、便利な手段を使用できる。こうし
て、炭酸水酸化は黄金炭酸塩、例えば、パラジウ
ムまたは白金炭酸塩、例えば、パラジウム/炭素

反応を促進する塩化は臨界的ではないが、
両基（例えば、約45—95度）では好ましい。アルカリ金属、好ましくはナトリウム、の過剰は、好ましくはその場で、ベンゾイミダゾールを過剰なアルカリ金属の塩基、例えば、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム）で処理することによって回避する。

この方面の資源価値(4)のイオウ化は、便利に、重化カルシウム、ラウマンン(Lavassan)試薬[2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2-ジチオキサン-1, 3, 2, 4-ジチオアスファタン: Bull. Soc. Chim. Bel. 87 (1978), 229-238]またはデイヴィー(Davy)試薬[2, 4-ビス(メチルチオ)-1, 3, 2, 4-ジチアジホスチタン: Sulfur Lett. 1983, 1, 167]を使用して実施される。この反応は、便利には、不溶性有機物、例えば、脂肪酸エステル(例えば、グリトキシシエタン)またはハロゲン化されていることがよく開裂反応性大減(例えば、ベンジン、トリエタンまたはクロロベンゼン)

(F4/C) および不溶性有機物、例えば、アルコール（例えば、メタノールまたはエタノール）の存在下に実施する。この融触水酸化は、便利には、ほぼ室温において大気圧下で実施する。

この方法の要因過程 (q) に従う、式中 R' が水素を置換する式 (1) の化合物の $\text{N}-$ 置換は、インドールの $\text{N}-$ 置換について既知の方法に従って実現できる。例えば、ヒドロキアルカル基 R' は、式中 R' が水素を置換する式 (1) の化合物の化合物の中に、まず、脱記化合物をアルカル基置換過程 (例えば、ナトリウムジアルコキシド) に、例えばアルカル基置換化合物を使用して、脱化し、次にこの脱化過程をヒドロキアルカル基置換規則 (例えば、アルコキシオキシド) 例へば、プロピレン (シンド) で実施することによって、導入することになる。再び、例へば、アルコキシアルカル基 R' は、式中 R' が水素を置換する式 (1) の化合物、遊離なアルデヒドで脱 (例へば、 β -トールエンメソナル) の秤定下に還元において高純度、高純度によって導入することになる。さらに、

えば、式中R'が水素原子である式1の化合物は、
 ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキル
 と塩基の存在下に反応させて、式中R'がアルキ
 ルまたはアラルキルを意味する式1の化合物を製
 成することができる。

、 Al^{+3} の化合物中に存在する反応性置換基は、必然的に配位する。この方向性の異質性は、後に説明されることにすることができる。反応のすべては、それ自身既知の方法のうちに含まれている。例えばニトロ基をアミノ基に変換し、次いでそのアミノ基を選択的にアルカニル化またはアルキル化することができ、同様に、アミノアルカル基は選択的にアルカル化、アルキル化またはアルキル化することができ、再び、例へば、アルカル基またはアルカルチオアルカル基を、それぞれ、アルカルスルホアミルまたはアルカルスルホアミルアルカル基に酸化し、そして接着せよに、それぞれ、アルカルニコニルまたはアルカルニコニルアルカル基に酸化することができ、アルコキシカルカル基はアルコキシカルカル基に酸化し、そ

用して、式中 T が NH を置換し、 V が HNO 、を置換し、そして Z が Al ノを置換する。上の式(6)の基に酸化することができ、(1)1-ジアルキル N -シアノジチエイミノカーボネートを使用して、 T が NH を置換し、 V が $HNCN$ を置換し、そして Z がアルキル基を置換する。上の式(6)の基に酸化することができ、あるいは(1) V | -1-ビス(アルキルチオ)-2-ニトロエタレンを使用して、 T が NH を置換し、 V が HNO 、を置換し、そして Z がアルキル基を置換する。上の式(6)の基に酸化することができ、あるいは、例として、何人、アルキル基中に2-ニトロの炭素原子を有するモノアルキル基、1-1'-カルボニルビニルイソゾールとの反応によって上の式(7)の基に酸化することができる。あるいは過酸ベンゼンジエートとの反応によって上の式(6)の基に酸化することができ、式中 T が NH を置換し、 V が $HNCN$ または HNO 、を置換し、そして Z がアルキル基を置換する。式(6)の基は、式中 Z が1-ノまたはノアルキル

REF ID: A66328

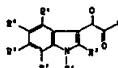
骨を透過してアドヒ化またはエヌメル化するこ
 とができる。アルコキシルアルル基は、通常アル
 カンテオールまたはチチアルノルによって、アル
 ルキチアアルル基またはアールチアアルル基
 に酸化することができる。アジアルル基は
 簡単に酸化されてアミノアルル基に酸化する
 ことができる。再び、アミノアルル基は、1-
 チチアアルルニルジソールを使用して、
 イソチチアチアルル基に酸化することが
 できる。再び、再び、アルル基の中に2〜6個
 の炭素原子を有するアミノアルル基は、通常は
 炭素置換化合物の炭化水素基と反応によって、
 炭中WがNHを置換する上の炭(1)の基に酸化
 することができる。(1,3)5-ジメチルニル
 ルー1-カルボキシルジソールを使用して、炭中
 WがNHを置換し、VがNHを置換し、そしてZが
 アミノを置換する。上の炭(b)の基に酸化する
 ことである。(1)3,5-ジメチルニルニ
 トロ1-ビタソールニルカルボキシルアドヒ

ル¹と1または2はジアセチルアミノ基を数個持つ式(6)の対応する基に置換することによる、それぞればアンモニアまたはジアセチルアミノ基またはジアセチルアミンによって置換することができ、イソオキシナトアセチルアミン基は、2個Hを置換し、VがHを置換し、そしてこのアミン1に置換する。式(6)の基はジアセチルアミンの塩基によって置換することができる。アルキルカルボキシオキシアルキル基はヒドロキシアルキル基に置換することができる。そして表1に示す如き方法で、ハロアルキル基またはアルカリスルホニオキシアルキル基に置換することができる。ヒドロキシアルキル基は、また、トリアルコキシノタンシル基に置換されて塩基として、次いで通常のセミアノアルカンと反応させることによって、アミノアルカン¹アルコキシアルキル基に置換することができる。アルカン部分中の2-10個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基は、まずトリアルコキシノタンシル基に置換して本物と塩基し、次いで通常の炭素置換化合物(例えば、ビジンを)と塩基して、式中Wが塩基を置換する。

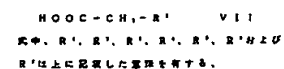
式(8)の塩を得ることが出来る。アルカルスルホニウムシアンアルカル基は、ある種の酸化に付すことができ、例えば、それぞれ、モノアルカルアミン、ジアルカルアミンまたはトリアルカルアミンによってモノアルカルアミノアルカル基、ジアルカルアミノアルカルまたはトリアルカルアミノアルカル基に酸化することができ、アルカリ金属シアン化物を使用してシアノアルカル基に酸化することができ、アルカリ金属アルカンチオラートを使用してアルカルチオアルカル基に酸化することができ、あるいはアルカリ金属チオアリレートを使用してシアルチオアルカル基に酸化することができ、アルカルスルホニル基(C₁-C₄-アルカル)基は、また、チオ尿素によって、式チオTを置換し、VがNHを置換し、そしてZがアノを置換する、上の式(B)の基に酸化することが出来る。アンソニアによるシアノアルカル基のアルギリウムシアンへのは、水性アンソニアによるアシルチオアルカル基のメカトバシアンへへの酸化ならば加水分解によるものと

酸塩基は、無機酸、例えば、塩化水素、臭化水素、リン酸塩または硫酸塩からのみならず、かつまた有機酸、例えば、酢酸塩、フェニル酸塩、アマル酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩またはγ-ブチルエンスルホン酸塩から誘導することができる。

式！！の出発物質は、一般式



の化合物を、一般式



の化合物と反応させ、そして、必要に応じて、得られる試みの化合物中に存在する反応性置換基を、式(1)の化合物中に存在する反応性置換基の官能基変更に調適して製造したのと同一の方法で、官能基に変更することによって製造することがで

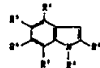
ジエオキサン置換アリアル基のヒドロキシ置換アリアル基の酸化を、炭素である置換基の位置のそれ以上の例として述べる事ができる。さらに、式(c)の置基は、式中TがNHを置換し、YがOを置換し、そしてTがアミノ基を置換する。式(b)の置基に、アルコール性アミンシアを使用して酸化することがある。理解されるように、以上の置基は例示であり、そして置換基の置換の他の置基も可能である。

この方法の実施段階(1)に従う。式1の酸化化合物の最基質の方向けされる領域の酸化は、それ自身酸化の方向において迅速な速度で進行することによって実用である。適当な塩は、硫酸、例えば、ナトリウム、カリウムまたはカルシウムの塩のいずれかであり、そのうち有機塩は、例えば、エチレンジアミン、ホウキチオール¹またはジエタノールアミンから選べることもができる。式1の酸化性化合物の最基質の方向けされる領域の酸化は、それ自身酸化の方向において迅速な速度で進行することによって実用である。適

● 3.

式ⅤⅠの化合物と式ⅤⅠⅠの化合物との反応は、殊にしくは、阻害剤、便利には弱アミン、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下、不溶性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭素誘導体水中で実施する。

式Ⅴ-1の化合物は、一般式



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 以上に記述した置換を有する、

を塩化オキサリムと、便利には不飽和有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素中で、約0℃～室温程度の温度程度の温度において反応させることによって調製できる。得られる式Vの化合物は、その場で式VIの化合物と反応させることができるか、あるいは式VIとの反応の前

に準拠および限制することができる。

同様に、式(1)の化合物は、便利にはインドールまたはインダールに置換されたインドール、すなわち、式(2)の化合物を意味する式(1)の化合物、および適当なアルカルマダニウムハライド、例えば、臭化水素またはヨウ化アルカルマダニウムから、脱出の方面において、両方、不溶性酸溶液、例えば、芳基置換水素等の式(1)の化合物の形成を、アルカルマダニウムハライドのニールチル酸塩を活性塩において処理することによって、製造される。

式中 R' が R の R' と同一の型を有する式 V の化簡物は、一般式



式中、 R' は上に記載した基を有する、
の化合物を基質化することによって調製される。

式Ⅴの化合物〔または式中Ⅴ'が上の式(Ⅰ)の通である式Ⅴの化合物〕は、上の式ⅠⅠⅠの

ゆえエイズ(AIDS)の蔓延において有用である。それらは、また、手術後の感染を抑制し、それゆえ心臓血管および気管支肺の疾患に対して使用できる。さらに、それらは、また、癌の治療に有用である。

タンパク質キナーゼCを阻害する薬剤の化合物の活性は、生体外アッセイ系、例えば、B B R C、19(1979)1213に記載される系によって検定することが出来る。

下盤における $[\text{C}_{10}]$ は、ヒストン中への $[\text{A} + \text{I} + \text{P}]$ A T P からの ^{14}P のタンパク質+ナゼブ処理込みを50%だけ減少する、硫酸化産物の形成を促す。

化合物	IC ₅₀
3-[1-(カルバミルエチル)- -3-インドリル]-4-(1- ナチル-3-インドリル)-1H	9.5 μM
-ピロール-2,5-ジオン	

特開平1-233281 (11)

化合物をジブロモマレイド、すなわち、式(Ⅱ)が具備した式(Ⅰ)の化合物と反応させることにより製造できる。

式(Ⅰ)の化合物の臭素化は、便利には、元素臭素を使用し、不活性溶媒中、例えば、四塩化エーテルの存在下に実施できる。臭素化は、好ましくは、高温、例えば、反応を使用しないとき100〜120°Cで行なう。そして、臭素を使用するとき、臭素物の過剰量において実施する。

式(1)の化合物とジブromマレイドとの反応は、この方法の実用性値(6)に満足して得られた方法に類似する方法で実証せよう。

式1のビロール環およびそれらの置換基的に所望される塩基は、タンパク質ナザーゼの基質である；それらは細胞のプロセス、例えば、細胞の増殖を促進し、そして病気、例えば、免疫の疾患、例えば、関節炎、免疫の疾患の増進または予防において、器官の移植後に関連して、そしてまた臨床研究において使用される。それらは、それら免疫抑制ウィルスによる細胞の感染を防止し、これを

3 - (5-アミノ-1-メチル-3-インドリル) - 4 - (1-メチル-3-インドリル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン	0.6 μ
3 - (1-メチル-3-インドリル) - 4 - (3-メチルフェニル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン	1.0 μ
3 - [1 - {3 - (アミノメチル) プロピル} - 3-インドリル] - 4 - (1-メチル-3-インドリル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン	0.010 μ
3 - (1-メチル-3-インドリル) - 4 - [1 - {3 - (2-ニトロアミノ) プロピル}	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ービス(3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオンの溶液に添加し、そしてこの混合物を1時間加熱した。次いで、4.10gのローソク試薬を添加し、そしてこの混合物をさらに1時間加熱した。溶液を蒸発させ、そして残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、3.0gの5-アセチン-3,4-ビス(3-インドリル)-3-ピロラ-2-オン、融点254-257度、が得られた。

実施例15

試薬中の水酸化ナトリウムの6.0%の過剰量の2.00gを、1.0gのDMF中の2.50gのベンゾイミダゾールの溶液に添加し、そしてこの混合物を室温下に0.5時間加熱した。5.82gの3-プロモ-4-(3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そしてこの混合物を50度で18時間加熱した。1.0gのDMF中の7.7gのベンゾイミダゾールおよび2.60

gの酢酸エチルから再結晶化後、1.8gの過剰量の物質、融点204-205度、が得られた。

実施例16

1.2gのDMFおよび5.0gの3.3%の水性アンモニア中の3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-2-(メチルアミノ)-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、130度で2時間加熱した。生成物をろ過し、乾燥すると、6.75gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-2-(メチルアミノ)-3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオン、融点281-283度、が得られた。フランジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

1.40gのオキサリロキシルを、4.5mlのジクロロメタン中の1.77gの1-メチル-2-メチルアミノインドールの溶液に0度において添加した。この溶液を室温に加熱し、そして溶液を蒸発させた。ジクロロメタン中の生成物の溶液に、室温下に、2.2gのトリメチルアミンおよび1.1

gの化ナトリウムの溶液を添加し、そしてこの混合物を90度で18時間加熱した。溶液を蒸発させ、そして残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.5gの2-(1-ベンゾイミダゾリル)-4-(3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオン、融点310-320度、が得られた。

ピロールジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

2.5gのベンゼン中の2.34gのインドールの溶液を、酢酸エチル中の水酸化ナトリウム3.3%の3.3%の溶液の1.34gで加熱した。この溶液を室温下0.5時間加熱し、次いで7.5gのベンゼン中の5.12gのジプロモイミドの溶液に添加した。この混合物を18時間加熱し、蒸発させ、そして残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.5gの2-(1-ベンゾイミダゾリル)-4-(3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオン、融点310-320度、が得られた。

5.8gの1-メチルインドール-3-イルを添加し、18時間加熱した後、溶液を蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/酢酸エチルで溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化後、1.32gのフラン-2,5-ジオン、融点230-232度、が得られた。

実施例17

2.50gのジクロロメタン中の5.00gの試薬例16の生成物を18時間加熱した。0度において、2.70gの4-アセチン-3-インドリルを添加した。この溶液を0度で1時間加熱し、次いで溶液を蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、5.0gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-2-(メチルアミノ)-3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオン、融点300度、が得られた。

実施例18

5.0gのベンゼン中の4.8gのインドールの溶液を、酢酸エチル中の水酸化ナトリウム3.3%

の溶液の3.3%の溶液の1.5gで、室温下に15分間加熱した。3.5gの3-プロモ-4-フェニル-1-H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そしてこの混合物を18時間加熱した。溶液を蒸発させ、残物を2.50gのジクロロメタンおよび5.0gの3.3%の溶液の3.3%の溶液の0.8gを添加した。この混合物を0.5時間加熱した。1.00gの3-プロモ-4-(5-メトキシ-3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そしてこの混合物を5.0時間加熱した。冷却後、残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、1.40gの3-(3-インドリル)-4-フェニル-1-H-ピロール-2,5-ジオン、融点258度、が得られた。

ピロールジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

3.0gのフェニルエタニールを1.00gで添加し、そして3.1gの試薬を添加した。次いで、室温を120度で15分間加熱させた。冷却後、2.5gの水を添加し、混合物を10分間加熱した後、生成物をろ過した。エタノール/水

から再結晶化すると、3.5gの過剰量の生成物、融点181度、が得られた。

実施例19

2.0gのベンゼン中の1.05gのインドールの溶液を、室温下に、酢酸エチル中の水酸化ナトリウム3.3%の3.3%の溶液の0.8gを添加した。この混合物を0.5時間加熱した。1.00gの3-プロモ-4-(5-メトキシ-3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そしてこの混合物を5.0時間加熱した。冷却後、残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、1.40gの3-(3-インドリル)-4-フェニル-1-H-ピロール-2,5-ジオン、融点258度、が得られた。

3-プロモ-4-(5-メトキシ-3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ピロラジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

酢酸エチル中のメチルアミンプロピドの3.3%の溶液の4.0gを、室温下に、2.5gのベンゼン中の2.0gの5-メトキシインドールの溶液に添加した。得られる溶液を0.5時間加熱した。0.37gのジプロモイミドを添加した後、この混合物を24時間室温で加熱した。冷却後、溶液を蒸発させ、そして残物をジクロロメタンと2.5gの溶液との間に分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、1.00gのピロールジオン、融点225度(分解)、が得られた。

実施例20

酢酸エチル中の水酸化ナトリウム3.3%の3.3%の溶液の1.4gを、室温下に2.0g

のベンゼン中の3.6gのインドールの溶液に添加した。溶液を0.5時間加熱した後、3.0gの3-プロモ-4-(4-ニトロフェニル)-1-H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そして得られる混合物を48時間加熱した。冷却後、残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、1.00gのピロールジオン、融点225度(分解)、が得られた。

ピロールジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

1.5gのメチルアミンプロピドの溶液の1.2gの試薬を添加した。この溶液を48時間加熱

熱し、さらに1.2gの試薬を、18時間および再び28時間、添加した。冷却後、この混合物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、3.50gのピロールジオン、融点165度、が得られた。

実施例21

1.0gのDMFおよび2.0gの3.3%の水性アンモニア中の2.00gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、100度で2時間加熱し、5.0gの水を添加し、得られる混合物をろ過し、乾燥し、そして酢酸エチルから再結晶化すると、8.5gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点185-187度、が得られた。

フランジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

2.0gのベンゼン中の5.2gの4-アセチン-3-インドリルを、0度において10分間、次いで室温において2時間加熱した後、残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.03gのトリメチルアミンおよび1.4gの1-メチルインドール-3-イルを添加し、18時間加熱した後、溶液を蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.5gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点243-247度、が得られた。

フランジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

2.0gのベンゼン中の5.2gの4-アセチン-3-インドリルを、0度において10分間、次いで室温において2時間加熱した後、残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.03gのトリメチルアミンおよび1.4gの1-メチルインドール-3-イルを添加し、18時間加熱した後、溶液を蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.5gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点243-247度、が得られた。

した:

2.78gの4-アセチン-3-インドリルを、0度において、1.0gのジクロロメタン中の8.5gの1-(3-アセチン-3-インドリル)インドールの溶液に添加した。この溶液を3時間加熱し、次いで溶液を蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.90gのフランジオン、融点94-98度、が得られた。

実施例22

1.0gのDMFおよび2.0gの3.3%の水性アンモニア中の2.00gの3-(1-(2-メトキシプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、100度で0.75時間加熱した。3.0gの酢酸エチルを添加した溶液に添加し、有

と、フランジオン、融点150-152度、が得られた。

実施例23

1.0gのDMFおよび2.0gの3.3%の水性アンモニア中の1.50gの3-(1-(2-メトキシプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、100度で1時間加熱した。冷却した溶液を蒸発させ、そして残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、0.80gの3-(1-(2-メトキシプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点256-258度、が得られた。

フランジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

4.0gのエタノール中の2.00gの3-(1-(2-メトキシプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、180gのKOHと

もに1時間加熱した。溶液を蒸発させ、そして残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、1.70gのフランジオン、融点222-224度、が得られた。

実施例24

5.0gのメチルアミン中の4.0gの試薬例23の生成物の溶液を、1.0gの4-アセチン-3-インドリルとともに4時間室温で加熱した。溶液を蒸発させ、そして残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.5gの3-(1-(2-メトキシプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1-H-ピロール-2,5-ジオン、融点209-211度、が得られた。

実施例25

1.3gのDMFおよび1.8gの3.3%の水性アンモニア中の2.5gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、100度で0.75時間加熱した。3.0gの酢酸エチルを添加した溶液に添加し、有

と、フランジオン、融点150-152度、が得られた。

した:

4.0gのエタノール中の2.00gの3-(1-(2-メトキシプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、180gのKOHと

実施例26

熱し、さらに1.2gの試薬を、18時間および再び28時間、添加した。冷却後、この混合物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、3.50gのピロールジオン、融点165度、が得られた。

実施例27

1.0gのDMFおよび2.0gの3.3%の水性アンモニア中の2.00gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、100度で2時間加熱し、5.0gの水を添加し、得られる混合物をろ過し、乾燥し、そして酢酸エチルから再結晶化すると、8.5gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点185-187度、が得られた。

フランジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

2.0gのベンゼン中の5.2gの4-アセチン-3-インドリルを、0度において10分間、次いで室温において2時間加熱した後、残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.03gのトリメチルアミンおよび1.4gの1-メチルインドール-3-イルを添加し、18時間加熱した後、溶液を蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.5gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点243-247度、が得られた。

フランジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

2.0gのベンゼン中の5.2gの4-アセチン-3-インドリルを、0度において10分間、次いで室温において2時間加熱した後、残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.03gのトリメチルアミンおよび1.4gの1-メチルインドール-3-イルを添加し、18時間加熱した後、溶液を蒸発させた。残物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、2.5gの3-(1-(3-アジプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点243-247度、が得られた。

フランジオン抽出物量は、次のようにして測定した:

4.0gのエタノール中の2.00gの3-(1-(2-メトキシプロピル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、180gのKOHと

実施例28

熱し、さらに1.2gの試薬を、18時間および再び28時間、添加した。冷却後、この混合物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、3.50gのピロールジオン、融点165度、が得られた。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

中の3.27gの3,4-ビス(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンの溶液に添加した。0.5時間後、この混合物を-20℃で凍結し、そして10.84gの塩化トリメチルシリルを添加した。この混合物を室温に加熱し、次いで0℃で凍結し、次いでさらに5.0gの水素化ナトリウムを添加した。0.5時間後、11.6gのプロピルナトリウムを添加し、そしてこの混合物を一液凍結した。5mlの水を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を抽出し、乾燥剤をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エチルで抽出した。酢酸エチル/石油エチルから再結晶化すると、3.0gの3,4-ビス[1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、133-135℃で得られた。

実施例28

3,4-ビス(1-メトキシメチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点176-182℃、を実施例10に於ける方法

で、

3-(4-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、288-290℃、

3-(1-メチル-5-メチルオキシ-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点280℃、

3-(6-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点267℃、

3-(6-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点267℃、

3-(7-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点255℃、

3,4-ビス(1-ペンチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点108

に、融点108℃で得られた。

実施例29

実施例11に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3,4-ビス[1-(1-(1-ヒドロキシエチル)エチル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点181-184℃、

3,4-ビス[1-(1-(2-メチルプロピル)エチル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点95-99℃、および

3,4-ビス[1-(1-(カルボキシメチル)エチル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点111-114℃、

実施例30

実施例18に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3,4-ビス(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点355

で、および

3-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点270-271℃、

実施例31

3-(1-メチル-5-メチルオキシ-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点282℃、を実施例17に於ける方法に類似する方法で調製した。

実施例32

実施例21に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-(4-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点185-188℃、

3-(1-(4-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点185-188℃、

3-(1-(4-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点185-188℃、

82℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-4-ニトロ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点315-318℃、および

3-(1,4-ジメチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点292-293℃、

実施例38

実施例3に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点243℃(分解)、

3-(4-メトキシフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点282℃、

3-(4-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点288-290℃、

-ジオン、融点219-220℃、

2-(2,5-ジメチルフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点262-263℃、

3-(2-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点238-239℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点237-238℃、および

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点187-188℃、

実施例39

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点289℃(分解)を、実施例2に於ける方法に類似する方法で調製した。

実施例40

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点286-287℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点230-231℃、

3-(4-アミノフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点287℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点248℃、

3-(3-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点224-225℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点245-247℃、

3-(3-プロモフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点288-290℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点244-246℃、を、実施例5に於ける方法に類似する方法で調製した。

実施例41

実施例6に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(7-アミノ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点300℃、

3-(6-アミノ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点284-287℃、および

3-(3-アミノフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点259℃、

実施例42

実施例7に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

1H-ピロール-2,5-ジオン、融点210-215℃、

3,4-ビス[1-(4-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点192-193℃、および

3-[1-(5-ヒドロキシベンチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点179-181℃、

実施例33

3-[1-(4-カルボキシプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点247-248℃、を、実施例22に於ける方法に類似する方法で調製した。

実施例34

実施例23に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-[1-(3-カルボキシプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点215-218℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-7-ニトロ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点264-266℃、

3-[1-(5-アジドプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点170-172℃、

実施例37

実施例1に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-ペンチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点281-282℃、

3-(5-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点240-245℃、

3-(5-ペンチルオキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点280-282℃、

-565-

1H-ピロール-2,5-ジオン、融点238-240℃、および

3-[1-(4-カルボキシプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点234-238℃、

実施例35

実施例24に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-[1-(3-(メトキシカルボニル)プロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点208-210℃、および

3-[1-(4-(メトキシカルボニル)プロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点138-140℃、

実施例36

実施例25に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1,5-ジメチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点215-218℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-7-ニトロ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点264-266℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-8-ニトロ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点285-287℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1,5-ジメチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点283-285℃、

3-(1,7-ジメチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点300℃、

3-(3-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点280-282℃、

3-(7-アセトアミド-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点200℃、および

3-(8-アセトアミド-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点200℃、

実施例43

実施例17に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点285℃、および

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点256-258℃、

実施例44

実施例1に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-8,8-ジクロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点285-286℃、

実施例46

183mgの2-(1-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、2.6gのヘキサメチルジシラン、0.8gのメタノールおよび5.0gのトルエンの混合物を、40℃で1時間、次いで10℃で1時間反応させた。この混合物を蒸留させ、そして蒸留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで洗脱すると、75mgの3-(1-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点235-238℃、が得られた。

フランジウム抽出物は、次のようにして調製した：

50mlのジクロロメタン中の3.75gのインドリル-1-イルを、まず1.65gのジブチルエチルアミンで処理し、次いで5.0gのジ

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1,2-ジメチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点305-306℃、および

3-(1-メチル-2-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点306-307℃、

実施例45

実施例3に於ける方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2,3-ジメチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点275-276℃、

3-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点197-200℃、

3-(2,3,5-トリクロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点308-309℃、および

クロロメタン中の1.10gの1-メチルインドリル-3-ジブチルアミンで処理した。この混合物を3時間蒸留し、次いで蒸留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで洗脱すると、フランジウム、融点184-185℃、が得られた。

実施例47

3-(3-ペンタジエン)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点183-185℃、を、実施例48に於ける方法に類似する方法で調製した。

10mlのDMF中の200mgの実施例28b)の混合物を、2mlのTHF中の5.5gの1,1'-チオカルボニルジイミダゾールの溶液で処理した。次いで、蒸留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで洗脱すると、129mgの3-[1-(3,5-ジメチル-3-インドリル)-1-メチル-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点280-282℃、が得られた。

3-(3-ペンタジエン)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点183-185℃、を、実施例48に於ける方法に類似する方法で調製した。

10mlのDMF中の200mgの実施例28b)の混合物を、2mlのTHF中の5.5gの1,1'-チオカルボニルジイミダゾールの溶液で処理した。次いで、蒸留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで洗脱すると、129mgの3-[1-(3,5-ジメチル-3-インドリル)-1-メチル-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点280-282℃、が得られた。

3-(3-ペンタジエン)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点183-185℃、を、実施例48に於ける方法に類似する方法で調製した。

10mlのDMF中の200mgの実施例28b)の混合物を、2mlのTHF中の5.5gの1,1'-チオカルボニルジイミダゾールの溶液で処理した。次いで、蒸留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで洗脱すると、129mgの3-[1-(3,5-ジメチル-3-インドリル)-1-メチル-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点280-282℃、が得られた。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 570 -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D403/04, 405/14, 409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/404, A01N1/02, A61P25/28, 21/00, 25/16, 25/14, 27/02, 9/10, 9/04, 1/16, 13/12, 43/00 // C07D403/04, 405/14, 409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP, 328026, A1 (HOFFMANN-LA ROCHE. F., und CO.A.-G.), 16 August, 1989 (16.08.89), Full text, & ZA, 8900865, A & AU, 8929658, A & HU, 49348, A & US, 5057614, A & CA, 1320194, A & DK, 171891, A & JP, 1-233281, A & NO, 8900568, A & SU, 1799382, A & FI, 8900652, A	6, 9, 10 1-5, 7, 8, 11-17
EA	WO, 00/47575, A1 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER), 17 August, 2000 (17.08.00) (Family: none)	1-17
PA	WO, 00/38675, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 06 July, 2000 (06.07.00) (Family: none)	1-17
A	HARKIN Siobhan T. et al., "Modulation of apoptosis in rat thymocytes by analogs of staurosporine: lack of direct association with inhibition of protein", Mol. Pharmacol., (1998), 54(4), pp.663-70	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 October, 2000 (11.10.00)

Date of mailing of the international search report
24 October, 2000 (24.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)